

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ADRIANE DA SILVA REIS

CONTROLE DE SINCRONIZAÇÃO EM REDES COMPLEXAS DE
NEURÔNIOS

CURITIBA
2021

ADRIANE DA SILVA REIS

CONTROLE DE SINCRONIZAÇÃO EM REDES COMPLEXAS DE
NEURÔNIOS

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Física, Setor de Ciências Exatas da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Física.

Orientador: Ricardo Luiz Viana

CURITIBA
2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE – SIBI/UFPR

R375c

Reis, Adriane da Silva

Controle de sincronização em redes complexas de neurônios
[recurso eletrônico]/ Adriane da Silva Reis - Curitiba, 2021.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Física da
Universidade Federal do Paraná, como requisito necessário para a
obtenção do título de Doutora em Física.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Luiz Viana

1. Redes neurais (Computação). 2. Física. I. Viana, Ricardo Luiz. II.
Título. III. Universidade Federal do Paraná.

CDD 006.3

Bibliotecária: Vilma Machado CRB9/1563

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em FÍSICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **ADRIANE DA SILVA REIS** intitulada: **"Controle de sincronização em redes complexas de neurônios"**, sob orientação do Prof. Dr. RICARDO LUIZ VIANA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 19 de Fevereiro de 2021.

Assinatura Eletrônica
19/02/2021 18:10:19.0
RICARDO LUIZ VIANA
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
22/02/2021 13:53:08.0
ELBERT EINSTEIN NEHRER MACAU
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

Assinatura Eletrônica
21/02/2021 21:13:39.0
LEONARDO GREGORY BRUNET
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Assinatura Eletrônica
19/02/2021 18:33:32.0
ANTONIO MARCOS BATISTA
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA)

Assinatura Eletrônica
22/02/2021 09:18:31.0
MARCIO EISENCRAFT
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar quero agradecer a Deus pelas bênçãos concedidas a mim e por ter me agraciado com saúde, serenidade e principalmente paciência. Ao longo de quatro anos, tenho certeza que tenho muitas pessoas e muitas coisas pelas quais gostaria de agradecer. Entretanto, quero deixar registrado meu agradecimento especial para algumas pessoas que são ou tornaram-se importante durante o período do doutorado.

Aos meus irmãos Rosilene, Verber, Rocilene e Adriana pelos esforços e incentivos oferecidos durante toda minha vida (e contando), para que eu concluísse minha formação acadêmica. Vocês são, junto comigo, merecedores de todas minhas conquistas e vitórias. Agradeço também ao meu companheiro/amigo/colega de sala/discutidor de assuntos científicos e não tão científicos, Eduardo Brugnago, pelo incentivo e discussões acadêmicas durante toda nossa convivência.

Aos amigos de longa data: Yara, Katrine, Bruna, Lilian, Paola, Raquel, Adriano Carol, Douglas, Cássio e Henrique pelas horas, muitas vezes desperdiçadas em telefonemas, na qual me acolheram afetuosamente (ou nem tanto) em frente à algum problema. Aos amigos de todas as horas, que enfrentaram junto comigo, todas as tensões e alegrias de um doutorado: Janileide, Edson, Karlisson, Clara, Flávio Prebianca e Flávio Rusch. Ao Adriano Silva, por enfrentar junto comigo os desafios de morar em uma cidade desconhecida por nós, e por toda ajuda oferecida no início deste ciclo.

Ao meu orientador prof. Dr. Ricardo Viana pela orientação, todas as preocupações, pelos chás trocados e por me receber de forma tão entusiasmada na universidade. E de forma geral, agradeço a todos os colegas, professores e funcionários da pós graduação que contribuíram direta e indiretamente na minha formação acadêmica, em especial, ao prof. Dr. Cristiano Woellner (coordenador do curso).

À Capes pelo apoio financeiro.

*“O tempo morre sempre que é medido por pequenas engrenagens; é só quando
o tempo pára que o tempo vive.”*
(Faulkner, William.)

RESUMO

Apresentamos um modelo de construção para uma rede neuronal baseada no córtex cerebral. A concepção do modelo estudado foi realizado com dados extraídos de diferentes conectomas humano e também o do gato. A proposta de construção do modelo neuronal será feita através de uma rede de redes, que é nada mais do que uma rede global construída segundo uma arquitetura de conexões internas e externas, na qual as conexões de cada região do córtex serão construídas de acordo com modelos de redes aleatória, mundo pequeno e livre de escala. Neurônios biológicos, em geral, disparam em ritmos diferentes. Devido à individualidade de cada neurônio e de cada disparo, as atividades realizadas por eles não estão sincronizadas. Algumas vezes, em determinadas áreas do cérebro, a atividade dos disparos neuronais passam a apresentar disparos de forma sincronizada. Foi relatado que a sincronização neuronal remete à presença de alguma doença neurodegenerativa que afeta, principalmente, a parte motora do funcionamento cerebral. Neste sentido, nosso trabalho propõe utilizar uma técnica para suprimir a sincronização neuronal, por meio da aplicação de um sinal de controle de *feedback* com atraso temporal no modelo de rede estudado. A dinâmica neuronal será estudada através do mapa bidimensional de Rulkov. A sincronização da rede será avaliada pela adição de um termo de acoplamento no mapa, de modo que todos os neurônios disparem ao mesmo tempo. Como resultado, verificamos que o método escolhido para o controle da sincronização é eficiente para suprimir os disparos neurais, quando o parâmetro de controle e o tempo de atraso são definidos apropriadamente.

Palavras-chave: Redes neuronais. Conectoma. Mapa de Rulkov. Sincronização. Supressão.

ABSTRACT

We present a construction model for a neuronal network based on the cerebral cortex. The conception of the studied model was carried out with data extracted from different human connectomes and also cat connectome. The proposal to build the neuronal model will be made through a network of networks, which is nothing more than a global network built according to an architecture of internal and external connections, in which the connections of each region of the cortex will be built according to models of random networks, small world and scale-free networks. Biological neurons, in general, fire at different rates. Due to the individuality of each neuron and each firing pattern, the activities performed by them are not synchronised. Sometimes, in certain areas of the brain, the activity of neuronal firing starts to trigger in a synchronised way. It has been reported that neuronal synchronisation refers to the presence of some neurodegenerative disease that mainly affects the motor part of brain functioning. In this sense, our work proposes to use a technique to suppress neuronal synchronisation, through the application of a feedback control signal with time delay in the studied network model. Neuronal dynamics will be studied using Rulkov's two-dimensional map. The synchronisation of the network will be evaluated by adding a coupling term to the map, so that all neurons fire at the same time. As a result, we found that the method chosen for controlling synchronisation is efficient for suppressing neural fires, when the control parameter and the delay time are set appropriately.

Keywords: Neuronal networks. Connectome. Rulkov map. Synchronisation. Suppression.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

2.1	Esquema das pontes de Königsberg [17]. A figura (a) mostra a distribuição das sete pontes de Königsberg ao redor do rio. A figura (b) representa a primeira representação do grafo de Königsberg concebida por Euler [53].	8
2.2	A figura apresenta um esquema de um grafo não direcionado. Ao lado, pode-se ver a matriz de adjacência montada de acordo com 2.1. É interessante observar que como não há auto-conexão, o <i>link</i> de um vértice com ele próprio recebe o valor zero na matriz.	10
2.3	Em (a) apresenta-se uma rede regular. (b) É uma rede compreendida no domínio de mundo pequeno, e, aumentando a probabilidade, em (c), tem-se uma rede aleatória.	18
2.4	Comparação do crescimento da rede pela reconexão no modelo de Watts-Strogatz, Figs. 2.4(a),(b) e (c). Adição de arestas no modelo de mundo pequeno de Newmann-Watts, Figs. 2.4(d) e (e).	19
2.5	Crescimento de uma rede livre de escala. A cada passo de tempo, um novo nó é adicionado à rede. O ultimo nó adicionando (mais novo) à rede realiza sua conexão, preferencialmente, com o nó de maior grau na rede de acordo com a probabilidade dada em 2.27, de modo que há formação pontos centrais na rede, formado pelos nós mais conectados, os <i>hubs</i>	21
3.1	Variação da dinâmica do sistema da série temporal para o mapa de Rulkov com α assumindo valores definidos entre $0 \leq \alpha < 5$ e $\sigma = \rho = 0.001$. A escala apresentada no eixo das abscissas está representada na ordem de 10^3	25
3.2	Série temporal para o mapa de Rulkov com $\alpha = 4.1$ e $\sigma = 0.001$ e $\rho = -1$. A linha tracejada horizontal, marca o período do início das atividades de um neurônio de Rulkov, e, as círculos marcam os valores máximos na série temporal de y_n	26
3.3	Representação do espaço de parâmetros, $\alpha \times \gamma$, para o mapa de Rulkov reduzido a uma dimensão. As curvas $A1$, $A2$ e $A3$ são as curvas de bifurcação do mapa de Rulkov. A parte destacada em verde claro é uma ampliação do encontro das curvas $A1$ e $A2$ Fig.(b). Nesta caso, vemos que o tamanho do gap entre as curvas $A1$ e $A2$ é sensível aos valores de α	28
3.4	O diagrama apresenta as mudanças no comportamento da dinâmica do sistema conforme o mapa é iterado. A figura mostra o início dos disparos caóticos quando $\gamma = -2.85$. Acima deste valor, o sistema se comporta em um regime de rajadas de disparos seguidas por períodos quiescentes.	29

3.5	Módulo do parâmetro de ordem de Kuramoto em função da intensidade de acoplamento para um sistema de $N = 100$ osciladores. A linha tracejada em azul representa a previsão teórica do comportamento do parâmetro de ordem no limite termodinâmico.	33
3.6	Representação esquemática da sincronização de fase (verde), parâmetro de ordem de Kuramoto (magenta) e frequência de oscilação para um conjunto de osciladores acoplados (vermelho). A figura (a) Mostra o caso onde os osciladores estão totalmente dessincronizados. Em (b) observa-se uma sincronização de fase parcial através do agrupamento de alguns osciladores. Finalmente em (c) temos o caso da sincronização total dos osciladores. . . .	34
4.1	As quatro regiões representam diferentes regiões corticais que podem ou não compartilhar ligações entre si (esquerda). A direita temos a matriz adjacência, ou matriz de conectividade, que representa as conexões estabelecidas entre as redes. O peso representa quantidade de conexões atribuídas a cada região, conforme as cores na matriz: 0 (branco), 1 (vermelho), 2 (azul) e 3 (preto) conexões.	37
4.2	Esquema simplificado do modelo de rede de redes para seis sub-redes (esquerda). Conexões químicas (setas tracejadas em verde) foram estabelecidas entre as sub-redes conforme a matriz de adjacência. A direita, ilustramos as regiões corticais como redes livre de escala. Algumas conexões foram omitidas para maior legibilidade da figura. Cada vértice (círculo) representa um neurônio. Destaca-se o hub (círculo vermelho), o hub secundário (círculo magenta) e as conexões com outras sub-redes (linhas tracejadas em verde). Todas as conexões são químicas, ou seja, direcionais (setas em azul ou cinza).	39
4.3	Representação da matriz de conectividade para humanos saudáveis, dividida em 78 regiões corticais. Os pesos são atribuídos como a seguir: 0 (branco); 1 (magenta); 2 (ciano); 3 (alaranjado). O que corresponde a falta de conexão (ou não identificadas), conexões esparsas, intermediárias e densas, respectivamente.	41
4.4	Matriz de conectividade Humana extraída de conectomas gerados a partir de exames de ressonância magnética, obtidos do Projeto Conectoma Humano [42]. A quantidade de conexões é atribuída de acordo com os pesos 0, 1, 2 e 3, que correspondem respectivamente: sem conexões (branco), 50 (verde), 100 (cor de rosa) e 150 (amarelo) conexões entre as regiões corticais. . . .	42
4.5	Matriz de conectividade do córtex cerebral do gato representada de acordo com os pesos e escala de cores: branco representa a ausência de conexão (0), verde-oliva são conexões esparsas (1), azul são conexões moderadas e (2) e salmão são conexões densas (3). A quantidade de conexões entre diferentes regiões corticais são atribuídas de acordo com o mesmo método das matrizes anteriores.	43

- 5.1 Distribuição de grau $p(k)$ para as 78 sub-redes livre de escala. A figura mostra a forma característica de uma lei de potência visto pelo comportamento de cauda pesada conforme o grau k dos neurônios aumenta. O ajuste da lei de potência γ , é mostrado por seus valores máximo (azul) e mínimo (magenta) para todas as conexões (entrada+saída) (a), conexões de entrada (b) e conexões de saída (c). 51
- 5.2 Parâmetro de ordem médio de Kuramoto calculado em função da intensidade de acoplamento químico para as sub-redes: 1, 25, 50 e 78. De acordo com a figura, notamos que algumas redes atingem um maior valor da sincronização o que é um forte indicativo de que cada sub-rede atinge um grau diferente de sincronização. 53
- 5.3 Na Fig.(a), a curva preta representa o parâmetro de ordem R_m em função da intensidade de acoplamento químico. As curvas tracejadas delimitam os valores máximo (verde escuro) e mínimo (magenta) de R_m . As barras verticais cinza representam uma fração das sub-redes com valores de R_m maiores do que as da rede de redes. As barras verticais hachuradas representam a quantidade de sub-redes para as quais R_m está além de um desvio para mais ou para menos, σ , que está indicado pelas barras de erros em vermelho. A Fig.(b) mostra o parâmetro de ordem de Kuramoto (em escala de cores) para todas as 78 regiões corticais. 53
- 5.4 Fator de supressão de sincronização (em escala logarítmica) em função da amplitude de controle ε_F e atraso de tempo τ quando o controle é aplicado em (a) 25%, (c) 50%, (e) 75%, e (f) 100% das regiões corticais com intensidade de acoplamento químico $\varepsilon_F = 0.2$. A variação correspondente de S com ε_F e diferentes valores de τ é representada em (b), (d), (f) e (h). Valores de $S > 1$ correspondem à supressão de sincronização. 56
- 5.5 Fator de supressão (barra colorida em escala logarítmica) em função da amplitude de controle ε_F e tempo de atraso τ e intensidade de acoplamento químico $\varepsilon_F = 0.2$. O controle foi aplicado nas seguintes situações: (a) apenas nos *hubs*, (c) apenas nos neurônios que enviam sinais (saída) (e) apenas nos neurônios que recebem conexões (entrada) e (g) todos os neurônios: envia+recebe, sem considerar o *hub*. A variação correspondente de S com ε_F e diferentes valores de τ , está representada em (b), (d), (f) e (h). 58
- 5.6 Fator de supressão em escala logarítmica, $\ln S$, em função da intensidade do sinal de *feedback* ε_F e do tempo de atraso τ , para rede de mundo pequeno. As Figs. (a) e (b), mostram que para 25% e 50% das sub-redes perturbadas pelo controle, o método utilizado para medir a supressão foi bem empregado e pode ser visto por uma região em azul bem espalhada. Em contrapartida nas Figs. (c) e (d), quando perturbamos 75% e 100% das sub-redes, o espaço de parâmetros é dominado por uma região onde há reforço da sincronização. 60

- 5.7 Fator de supressão visto pelo plano de parâmetros ε_F versus τ , para sub-redes de tipo aleatória. As Figs. (a) e (b), mostram que para 25% e 50% das sub-redes perturbadas o controle utilizado para suprimir a sincronização foi efetivo, retornando $S > 1$. Na Fig. (c) mais da metade do plano de parâmetros está em uma região na qual há reforço da sincronização. Na Fig. (d) não existem regiões onde o método para suprimir a sincronização tenha sido bem avaliado. 61
- 5.8 Fator de supressão (barra colorida) para sub-redes livre de escala. Na Fig.(a) para 25% das sub-redes perturbadas a percebemos que $S > 1$ a partir de $\varepsilon \approx 0.3$, após este valor, vemos a presença de uma região onde não houve supressão ou foi reforçada. O caso em que 50% das sub-redes são perturbadas é onde ocorrem maiores valores para S , conforme Fig.(b). Em 75% e 100% das sub-redes perturbadas, Figs.(c) e (d) notamos o surgimento de cada vez mais regiões onde obtivemos o resultado oposto ao esperado. . . 63
- 5.9 Para sub-redes de mundo pequeno, quando consideramos 25% (a) e 50% (b) das regiões afetadas pelo controle vemos uma modesta região no qual $S > 1$ com valores mais acentuados no caso de 75% das redes perturbadas, em algumas combinações de ε_F e τ . Nas Figs. (c) e (d) não são observadas quaisquer regiões onde o fator de supressão seja satisfatório. 64
- 5.10 Fator de supressão quando consideradas sub-redes aleatórias para o conectoma B. Os melhores valores para o fator de supressão são vistos na Fig. (a), embora valores mais altos surjam em combinações específicas na Fig. (b). Quando 75% (c) e 100% (d) das regiões são perturbadas pelo controle, percebemos a tendência de obtermos mais regiões sincronização do que supressão no plano de parâmetro. 65
- 5.11 Quando consideradas 25% das sub-redes livre de escala do conectoma do gato, Fig.(a), o espaço de parâmetros mostra uma grande região espalhada em que $S > 1$. Com 50% da redes perturbadas ainda temos valores satisfatórios para a supressão, conforme mostrado na Fig.(b). Com 75% e 100% das sub-redes perturbadas, Figs.(c) e (d) alcançamos um efeito indesejável, onde a sincronização está sendo reforçado pelo controle. 67
- 5.12 Para sub-redes de mundo pequeno, na Fig.(a) quando consideramos 25% das regiões afetadas pelo controle, temos uma grande região espalhada no plano de parâmetros onde $S > 1$, este caso apresenta os valores mais satisfatórios para a medida de supressão. Nas figs.(b), (c) e (d) acompanhamos o encolhimento da região em que $S > 1$, a cada percentual das regiões corticais o reforço da sincronização está mais acentuado devido aos efeitos do controle. 68
- 5.13 Fator de supressão quando consideradas sub-redes aleatórias. Tanto para 25% quanto para 50% das regiões corticais, os resultados mais expressivos de supressão são atingidos para certas combinações de ε_F e τ , conforme as Figs.(a) e (b). Para 75% (c) e 100% (d) das regiões são perturbadas pelo controle, ainda temos tendência do surgimento de mais regiões sincronização, efeito oposto ao desejado. 69

SUMÁRIO

1	Introdução	1
2	Uma breve abordagem sobre redes complexas	7
2.1	O problema de Euler	7
2.2	Propriedades das redes complexas	8
2.2.1	Matriz Adjacência	9
2.2.2	Grau e distribuição de grau	10
2.2.3	Caminho mais curto e diâmetro da rede	12
2.2.4	Coeficiente de agrupamento	13
2.3	Modelos de redes complexas	14
2.3.1	Redes Aleatórias: O modelo de Erdős e Rényi	14
2.3.2	Redes de Mundo Pequeno	16
2.3.3	Redes livres de escala: modelo de Barabási-Albert	20
3	Sistemas dinâmicos: O Mapa de Rulkov e sincronização de mapas acoplados	23
3.1	Mapa de Rulkov: Conceitos gerais	24
3.1.1	Análise dinâmica do mapa: pontos fixos	26
3.2	Mapa de Rulkov Acoplado	29
3.3	Análise da fase de rajada de disparos	30
3.4	Sincronização de redes neuronais	31
3.4.1	Modelo de Kuramoto	32
4	Método: construção e descrição matemática do modelo de rede de redes	36
4.1	Arquitetura das conexões	37
4.1.1	Matriz de conectividade das sub-redes	38
4.2	Matriz de conectividade: representação de diferentes conectomas	40

4.2.1	Conectoma A	40
4.2.2	Conectoma B	41
4.2.3	Conectoma do Gato	42
4.3	O modelo matemático	44
4.4	Supressão de sincronização	47
4.4.1	Retroalimentação com atraso temporal: <i>Time Delayed Feedback</i> . .	48
5	Resultados	50
5.1	Construção das sub-redes do tipo livre de escala	51
5.2	Sincronização de fase	52
5.2.1	Parâmetro de ordem de Kuramoto	52
5.3	Supressão da sincronização	55
5.3.1	Conectoma A	55
5.3.2	Conectoma B	62
5.3.3	Conectoma do gato	66
6	Conclusões e perspectivas futuras	71
7	Apêndice A	74
	Burst Synchronization in neuronal Assemblies of Scale-free Networks . . .	74
	Referências	84

Introdução

Entender como funciona o cérebro sempre foi um grande desafio devido à importância e complexidade de seus constituintes. O cérebro faz parte do nosso sistema nervoso central, e pode ser dividido em diferentes regiões, na qual cada uma delas é responsável pelo bom funcionamento de nossas funções motoras, olfativas e visuais, por exemplo [1]. Entretanto, a mera composição das diversas regiões cerebrais não teria grande relevância se não fosse por um determinado constituinte do nosso sistema nervoso, o neurônio. Um ser humano possui aproximadamente 84×10^9 neurônios, localizados majoritariamente, no córtex cerebral [2]. Os corpos das células dos neurônios estão agrupados na massa cinzenta, na superfície do cérebro, na parte interna da medula espinhal, e em pequenos nódulos chamados gânglios, perto da coluna vertebral [1]. A atividade elétrica que resulta da comunicação entre diferentes neurônios não está localizada apenas no cérebro, pois os nervos receptores destes sinais espalham-se por todo nosso corpo, desde a cabeça até os pés.

Quase toda a superfície do córtex cerebral é denominada neocórtex, que é a denominação que recebem todas as áreas mais desenvolvidas do córtex [3]. A quantidade de neurônios localizado no neocórtex é o que distingue mamíferos de outros vertebrados, e especialmente, humanos de outros primatas. É isto que nos habilita a realizar diferentes atividades e possuir características mais complexas, quando comparado a outros mamíferos [4,5]. Isso não significa que outras espécies de vertebrados não possuam características cognitivas complexas. Estudos recentes mostraram que algumas espécies de pássaros, possuem uma excelente capacidade cognitiva associada a uma maior quantidade de neurônios localizado no telencéfalo [6].

Basicamente, os neurônios são responsáveis pela transmissão de diversos sinais elétricos que são codificados pelo nosso corpo e nos permite realizar diversas tarefas, ou seja, são os neurônios que determinam se seremos capazes de realizar ou não uma dada atividade. De forma sucinta, os neurônios são células eletricamente excitáveis do sistema nervoso que controlam funções básicas de nossos corpos por meio de impulsos elétricos, que processam e enviam informações por meio de sinapses [7]. Estes impulsos elétricos, denominados potenciais de ação, tornam a comunicação de uma rede neuronal bastante similar a um circuito eletrônico [8].

Os sinais recebidos pelos neurônios são combinados para determinar se os impulsos elétricos serão transmitidos de um neurônio para outro através de uma célula alvo [7]. Estes sinais podem ser de origem excitatória ou inibitória. Em geral, um neurônio é excitado para gerar um impulso elétrico, contudo, a comunicação entre eles dependerá da contribuição de todos os sinais excitatórios e inibitórios que ele recebe.

O local da conexão entre dois neurônios é denominado sinapse, e são estabelecidas entre os dendritos e os corpos celulares de outros neurônios. Durante a sinapse a transmissão do impulso nervoso ocorre de um neurônio para outro, em locais no qual a informação é transportada do primeiro neurônio (pré-sináptico) para o neurônio alvo (pós-sináptico), e podem ser de dois tipos distintos: elétricas e químicas [1, 7].

As sinapses elétricas ocorrem através do contato direto entre as membranas de dois neurônios adjacentes. E as sinapses químicas, ocorrem quando o neurônio pré-sináptico secreta por seu terminal axonal uma substância química chamada neurotransmissor, que poderá causar a excitação, inibição ou a modificação da sensibilidade da célula nervosa [1]. Uma característica muito importante das sinapses é a direção utilizada para conduzir os impulsos nervosos. Nas sinapses químicas, os sinais são conduzidos em apenas uma direção: do neurônio pré-sináptico para o pós-sináptico. Para as sinapses elétricas, os sinais poderão ser conduzidos em ambas as direções.

Um potencial de ação origina-se devido o resultado de uma despolarização na membrana celular. Um neurônio em repouso apresenta uma voltagem em sua membrana celular, chamada de potencial de repouso. Este potencial, é determinado pela distribuição desigual de íons entre os meios intra e extra celular (gradiente de concentração) e através da sua permeabilidade para cada íon [1]. Dentro da membrana estão presentes íons de K^+ enquanto que do lado de fora estão presentes os íons de Na^+ , Ca^+ e cloretos. Contudo, a membrana celular é muito mais permeável aos íons de Na^+ e K^+ , o que se conhece como permeabilidade seletiva, fazendo com que apenas estes dois íons participem ativamente do transporte [7].

Durante a despolarização da membrana, os canais de íons sódio dependentes de voltagem abrem devido a um estímulo elétrico. À medida que os íons de sódio, Na^+ , voltam para a o interior da célula, sua carga positiva torna o potencial, dentro da célula, cada vez mais positivo. Quando o potencial atinge um valor limite, um disparo (potencial de ação) é produzido. Uma vez que a célula foi despolarizada, os canais de Na^+ dependentes de voltagem começam a se fechar [1]. O aumento da carga positiva no meio intracelular faz com que os canais de potássio dependentes de voltagem se abram, os íons K^+ movem-se agora contra seu gradiente de concentração eletroquímico para fora da célula. À medida que o K^+ sai da célula, o potencial de membrana torna-se mais negativo ,e começa a se aproximar do potencial de repouso colocando no meio intracelular K^+ e para fora Na^+ ,

na proporção $3\text{Na}^+ : 2\text{K}^+$ [1, 9].

A medida de um impulso nervoso (potencial de ação) que atravessa a membrana pode ser realizada experimentalmente através de eletrodos. Tal procedimento foi executado pela primeira vez para entender os mecanismos de condução de sinais elétricos no neurônio gigante da lula, por A. Hodgking e H. Huxley [10]. Para simular computacionalmente um neurônio biológico, esse impulso nervoso foi representado por uma corrente elétrica externa aplicada à rede neuronal [11]. Assim como modelo do neurônio biológico, essa corrente externa deverá ser suficientemente forte para que a haja a transmissão deste sinal para os outros neurônios. Quando isto ocorre, os canais contidos na célula serão abertos e permitirão a passagem de íons, causando uma variação súbita no potencial que fora medido experimentalmente [1].

Dentre os tipos de atividades elétricas que os neurônios podem exibir, duas são de grande importância para estudar os processos de transmissão do impulso nervoso: os disparos (*spikes*) e as rajadas de disparos (*bursts*). Os disparos são causados por uma variação abrupta no potencial de ação, enquanto que, as rajadas de disparos são caracterizadas pela sequência de dois disparos ou mais, seguidos por um longo período de repouso [12, 13]. Existem alguns modelos feitos para simular os padrões de rajadas de disparos neurais, como por exemplo, o modelo de Rulkov [14] e Chialvo [15, 16].

O neurônio tratado neste pesquisa será construído segundo o mapa bidimensional de Rulkov. Neste modelo, a combinação dos seus parâmetros e a recorrência entre as variáveis do mapa, conferem o equivalente a um spike ou um *burst* no neurônio, o que depende dos valores adotados para os parâmetros. Com um mapa podemos simular um único neurônio. Para simular o equivalente a uma rede neuronal é necessário adicionar um termo de acoplamento ao mapa. Quando neurônios que apresentam comportamento de *burst* são acoplados através de um sinal elétrico, o ritmo de oscilação cresce ou diminui de acordo com a intensidade do sinal aplicado [11].

O acoplamento dos neurônios de Rulkov nos permite trabalhar com uma estrutura de redes neuronais, que trataremos através da teoria das redes complexas. A inserção da topologia de uma rede para estudar a dinâmica neuronal é justificada pelo fato de que as conexões sinápticas entre os vários neurônios formam uma rede complexa, uma vez que os neurônios poderão conectar-se uns aos outros tanto em relação aos seus neurônios vizinhos, quanto aos neurônios em regiões mais distantes, em que cada célula receberá continuamente alguns milhares de estímulos excitatórios ou inibitórios de outros neurônios [15]. Existem vários sistemas que podem ser estudados através da teoria dos grafos, como é o caso por exemplo, de vários sistemas biológicos tais como sistemas neuronais, rede de interação proteína-proteína, dentre outros [17, 18].

Em geral, trabalhar com uma rede de mapas acoplados causa uma sincronização

dos neurônios na rede, de modo que, todos eles passarão a disparar ao mesmo tempo. Esta sincronização poderá ser uma característica positiva relacionada ao comportamento correto das funções cerebrais, como também uma característica negativa. O bom funcionamento de nossas funções corporais será determinada pelo ritmo de disparo neuronal. A distribuição dos neurônios presentes em nosso sistema nervoso forma uma rede cuja estrutura e conexão são complexas. Caso haja alguma falha na comunicação entre os neurônios, nosso corpo apresentará um “mal funcionamento”.

Como consequência da alta sincronização entre os neurônios, estão associadas doenças motora ou neurodegenerativa, como por exemplo doença de Parkinson, epilepsia e tremores essenciais [19–22]. Quando os neurônios estão dessincronizados, o sinal elétrico resultante possui uma amplitude de oscilação muito pequena. Em contra partida, quando os neurônios estão sincronizados o sinal resultante de cada neurônio produz uma amplitude de oscilação bastante relevante. Trabalhos recentes investigaram a sincronização de redes de mapas acoplados, usando neurônios de Rulkov [12, 23, 24]. Inicialmente o acoplamento escolhido era do tipo lei de potência, de modo que as conexões fossem estabelecidas entre todos os neurônios, através de um termo de campo médio [13]. Outros estudos também foram realizados considerando outros tipos de acoplamento, neste caso, ao invés de utilizar acoplamento de campo médio, foram utilizados acoplamentos sinápticos [25–27].

Como fora dito anteriormente, alta sincronização dos disparos neuronais, em alguns casos, está associada à doenças motora ou neurodegenerativa [19, 28]. Alguns métodos foram utilizados como uma tentativa de diminuir ou suprimir totalmente a sincronização em redes neuronais. Uma das técnicas mais simples, consistia na aplicação de uma perturbação externa na forma de um sinal harmônico e periódico, do tipo seno, controlado por uma amplitude capaz de ajustar a intensidade do sinal aplicado [13, 23]. Ao longo dos anos, outra técnica que se destacou, foi o emprego do método de *delayed feedback*. Amplamente difundida no meio acadêmico, esta técnica foi aplicada em vários estudos sobre sincronização neuronal e vários modelos de redes, de mundo pequeno à livre de escala [25, 26]. O estudo de sincronização e controle de supressão neuronal pode ser feito tanto com sistemas a tempo contínuos e discretos [10, 15, 29]. Alguns dos modelos mais estudados abordam a rede neuronal de gatos, macacos e de *c. elegans* (uma espécie de Nematódeo) [25, 30–33].

A mudança no método de construção das redes, através do aumento dos detalhes na construção dos modelos teóricos, nos permitiu criar um modelo mais sofisticado para estudar uma maior quantidade de neurônios distribuídos em um esquema de rede de

redes¹ (rede global) [25, 34]. Neste modelo, a interação entre diferentes regiões corticais é realizada por diferentes tipos de acoplamento. A justificativa de utilizar uma rede de redes é simular de forma mais simples a complexidade da arquitetura de conexões entre as regiões corticais, individualmente, e investigar propriedades de grupos dentro das redes, como por exemplo, o fenômeno clube dos ricos, que ocorre para as redes livre de escala e as propriedades de *cluster* em redes de mundo pequeno [27, 35].

Através da análise de imagens feitas por ressonância magnética, observou-se que algumas atividades cerebrais apresentam uma estrutura de conexão de uma rede livre de escala [36, 37]. Para este tipo de rede, em particular, o número de conexões satisfaz uma distribuição de probabilidade do tipo lei de potência [25]. Em geral o estudo das redes neuronais é realizado sob a ótica de um modelo de redes de mundo pequeno. Contudo, em alguns casos, observou-se que o uso das redes livre de escala não implica necessariamente que surjam atalhos que conectem neurônios distantes, uma vez que a distância Euclidiana entre eles não desempenha um papel central para esta topologia de rede [26].

O objetivo deste trabalho é encontrar um método para suprimir a sincronização em uma rede neuronal. Para tal, avaliaremos a supressão da sincronização para diferentes conectomas e topologia de redes. A técnica empregada como ferramenta de controle visa utilizar um sinal externo, após um certo tempo, em determinada quantidade de regiões corticais. Algumas técnicas tem sido amplamente utilizadas para diminuir os ritmos anormais de atividades cerebrais devido à sincronização. Uma das mais avançadas é conhecida como *Deep Brain Stimulation* (DBS), ou, estimulação cerebral profunda [38]. A técnica DBS é realizada através de eletrodos implantados em regiões alvo do cérebro. Esses eletrodos produzem impulsos elétricos que regulam os impulsos anormais, ou, afetam certas células e substâncias químicas dentro do cérebro [39, 40]. A quantidade do estímulo aplicado é controlado por um dispositivo colocado sob a pele na parte superior do tórax. Existem outros métodos, muito mais invasivos, que são realizado através de intervenções cirúrgicas para a remoção da área danificada do cérebro.

Nesta pesquisa, optamos apenas por representar conexões de tipo química, uma vez que este tipo de ativação feito por um neurotransmissor, é encontrado com maior frequência entre os neurônios [9]. Desta forma, as conexões químicas poderão ser estabelecidas tanto entre as várias regiões corticais, quanto em neurônios em uma mesma rede. Como ideia inicial, escolhemos representar as regiões corticais através de redes livre de escala. Uma vez verificado efeito da topologia do tipo livre de escala, atribuiremos outros

¹ A rigor, uma rede de redes é também uma rede. Entretanto, algumas vezes utilizaremos este termo para referir-nos à composição de todos os elementos presentes na rede, formando uma rede global.

de tipos de rede para a construção das regiões corticais, como as redes de mundo pequeno e aleatórias. Nosso modelo de rede neuronal será estudado para um conjunto de matrizes extraídos de diferentes conectomas, dois do tipo humano [41–44] e o outro do gato [30].

Apresentados os conceitos iniciais, daremos seguimento ao trabalho nos capítulos posteriores. No capítulo dois introduziremos os conceitos iniciais sobre a teoria das redes complexas através de uma solução proposta por Leonhard Euler. E definiremos as propriedades e características dos modelos de redes clássica ou aleatória (Erdős-Rényi) [45], mundo pequeno (Watts-Strogatz/Newmann) [46] e as livre de escala (Barabási-Albert) [47].

O capítulo 3 apresentará o subsídio teórico necessário para a compreensão da dinâmica neuronal, através do mapa de Rulkov, de acordo com o conectoma escolhido. Investigaremos bem como a influência de um fator de acoplamento genérico inserido no mapa. Conforme dito anteriormente, a sincronização está associada a doenças degenerativas em certas áreas do cérebro, dito isto, o capítulo 4 apresentará os métodos que servem como base para cálculo de medida sincronização de redes através do modelo proposto por Kuramoto para osciladores acoplados [48–50]. Finalmente, no capítulo 5, serão apresentados os resultados desta pesquisa levando em consideração o método utilizado para o controle de sincronização neuronal, que será feito com através de uma perturbação adicionada na rede por um sinal periódico produzido pela rede com atraso.

Uma breve abordagem sobre redes complexas

Neste capítulo apresentamos um apanhado histórico de alguns conceitos e características sobre a teoria das redes complexas. Faremos ainda uma breve descrição sobre os modelos das redes: aleatória (*Random Network*), reportada inicialmente através do modelo de Erdős e Rényi [45], em que desenvolveram as ferramentas matemáticas necessárias para caracterizar o modelo da rede aleatória. Apresentaremos ainda as redes do tipo mundo pequeno (*Small World Network*) que foram relatadas a partir de um experimento social realizado por Milgram, e mais tarde, desenvolvido por Watts, Strogatz e Newman [46, 51, 52]. E por fim, trataremos das redes livre de escala (*scale-free Network*) ou redes sem escala [17, 47], estas surgiram após a constatação de que os dois modelos de redes citados anteriormente, não eram capazes de descrever a complexidade de muitos sistemas, as chamadas redes reais. O modelo das redes livre de escala foi proposto por Barabási e Albert com a finalidade de fazer um mapa das conexões da *World Wide Web* (WWW). Desde então, o modelo passou a ser conhecido também como modelo de Barabási-Albert.

2.1 O problema de Euler

Para tratar da teoria das redes complexas, precisamos mencionar, que ela surgiu através de um ramo da matemática, conhecido como teoria dos grafos. O primeiro grafo ao qual se tem conhecimento surgiu dos esforços do matemático Leonhard Euler em solucionar um problema atualmente conhecido como “o problema das sete pontes de Königsberg”. Euler, escrevera um pequeno artigo para solucionar um problema que teve origem em Königsberg, devido à distribuição de sete pontes que conectavam ilhas ao redor da cidade [17]. A maioria dessas pontes estavam conectadas a ilha de Kneiphof, que foi colocada entre os dois ramos do rio Pregel, com outras partes da cidade, e, outras duas pontes adicionais atravessaram os dois ramos do rio, conforme pode ser visto na figura 2.1. A respeito da curiosa distribuição das pontes na cidade a questão levantada pelos habitantes foi a seguinte: seria possível andar através das sete pontes sem nunca cruzar a mesma ponte duas vezes?

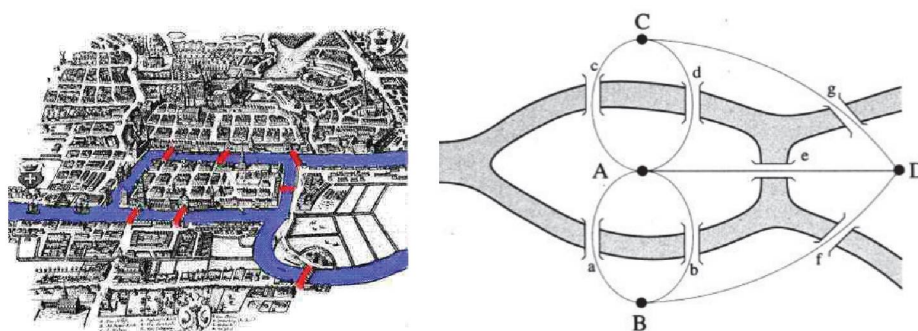


Figura 2.1 - Esquema das pontes de Königsberg [17]. A figura (a) mostra a distribuição das sete pontes de Königsberg ao redor do rio. A figura (b) representa a primeira representação do grafo de Königsberg concebida por Euler [53].

Ao tentar solucionar tal problema, Euler considerou que as quatro ilhas fossem substituídas por pontos, ligadas por linhas, que representavam as sete pontes, ou seja, Euler desenhou um arranjo de uma coleção de nós conectados por linhas entre si. Pensando na solução deste problema, Euler, deu origem ao primeiro grafo da história, em que os nós eram os pedaços de terra da ilha, e os *links* eram as pontes [17].

A explicação de Euler, de que não existia caminho em Königsberg que atravessava todas as sete pontes apenas uma vez, veio através da seguinte observação: nós que possuem um número ímpar de ligações devem ser o ponto inicial ou final da viagem, pois sempre será necessário um nó de entrada e um de saída para acessar uma ilha. Desta forma, tal caminho não poderia existir em um grafo que tem mais de dois nós com um número ímpar de ligações. Como o grafo de Königsberg possuía quatro desses nós, o caminho desejado não poderia ser encontrado.

A teoria dos grafos foi fundamentada como base para o estudo e compreensão sobre a teoria das redes complexas, e com o passar dos anos surgiu uma nova área de pesquisa para estudar redes cuja estrutura é irregular e complexa. Como consequência de seu desenvolvimento, a teoria das redes complexas foi, e ainda é, utilizada no estudo de pesquisas em vários ramos científicos [17, 54–57].

2.2 Propriedades das redes complexas

Grafos e redes são termos utilizados de forma alternada em textos científicos, o que nos leva a questionar a diferença entre um grafo e uma rede. De forma mais simples, podemos dizer que uma das diferenças está no emprego dos termos utilizados para tratá-los. O tratamento da teoria dos grafos é feito sob uma representação matemática, um grafo é utilizado para estudar as relações entre objetos de um determinado conjunto. Para isto, são utilizados termos como vértices, arestas e a própria estrutura onde estes elementos se encontram, é chamada grafo. A ciência das redes trata de sistemas reais, e

alguns dos termos utilizados no tratamento de redes são nós, *links* ou conexões, sendo a estrutura que comporta todos esses elementos, uma rede. Em geral uma rede corresponde a um grafo, representado por um conjunto de nós conectados por arestas, e o conjunto desses grafos é denominado uma rede [54,58]. Desta forma, através da teoria dos grafos é possível obter uma representação matemática das várias topologias de redes complexas.

As redes complexas possuem algumas propriedades importantes que possibilitam uma completa caracterização em relação a sua topologia. Dentre os elementos de uma rede complexa, o entendimento de dois destes faz-se necessário para a compreensão posterior das características de uma rede [54,55],

- Nós: representa o número de componentes no sistema. Em uma rede um nó pode assumir a forma de diversos elementos. Por exemplo, em uma rede neuronal, os nós são os neurônios da rede;
- *Links* (conexões): representa a conexão entre os pares de nós. Em geral, as conexões representam o número total de interações entre os nós. No caso de uma rede neural, os *links* representam a interação entre os neurônios da rede.

Desse modo, uma rede é essencialmente um conjunto de nós conectados entre si, o que nos dá de fato, o conceito mais fácil do que é uma rede complexa. Contudo, uma rede possui outros elementos que devem ser considerados para que se possa alcançar a completeza de suas propriedades. Na próxima seção apresentaremos algumas propriedades necessárias para esta construção, a fim de que possamos entender os modelos de redes aqui destacados.

2.2.1 Matriz Adjacência

Antes de definir a matriz adjacência de uma rede, precisamos levar em consideração que as conexões em uma rede podem ser direcionadas ou não direcionadas. Uma rede é dita direcionada (ou digrafo) se todos as suas conexões são direcionadas, ou seja, existe um direção para a qual a conexão será estabelecida. E é dita não direcionada, se todos os as suas conexões são não direcionadas [58]. Algumas redes apresentam simultaneamente conexões direcionadas e não direcionadas.

A descrição completa de uma rede requer que investiguemos suas conexões. Uma das características de maior importância em um grafo, consequentemente em uma rede complexa, é sua matriz de adjacência ou matriz de conectividade [54,58]. Sua representação é feita por meio de uma matriz quadrada, $N \times N$, que mostra como as conexões estão dispostas entre os nós na rede, permitindo determinar a topologia da rede construída. A matriz adjacência pode ser escrita de formas distintas se considerarmos o tipo do grafo

analisado. Também pode ser escrita sob a construção de um grafo não direcionado, direcionado e ponderado [59]. A construção da matriz é feita sob a seguinte consideração:

$$a_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{se existe conexão entre os nós } i \text{ e } j; \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (2.1)$$

Para um grafo não direcionado a matriz será simétrica, $a_{ij} = a_{ji}$. Caso não exista auto-conexão no grafo, os elementos da diagonal principal serão nulos, ou seja, $a_{ii} = 0$. Como exemplo consideraremos o grafo ilustrado na Fig. 2.2, e em seguida, representamos sua respectiva matriz adjacência:

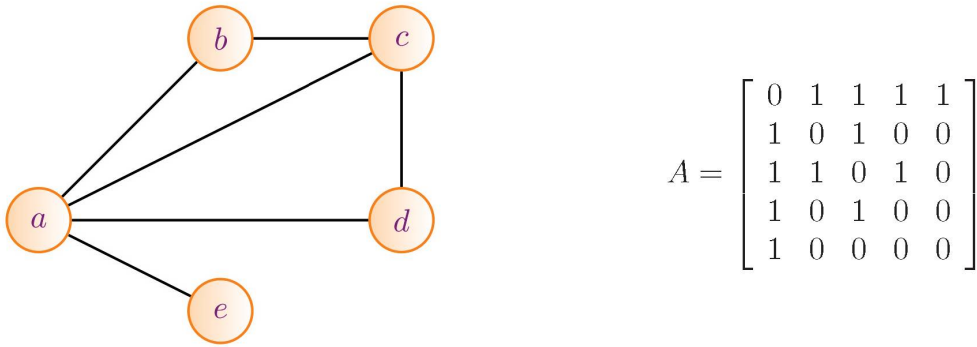


Figura 2.2 - A figura apresenta um esquema de um grafo não direcionado. Ao lado, pode-se ver a matriz de adjacência montada de acordo com 2.1. É interessante observar que como não há auto-conexão, o *link* de um vértice com ele próprio recebe o valor zero na matriz.

No caso de um grafo ponderado ou direcionado, os elementos da matriz adjacência assumirão valor zero caso não haja conexão entre os nós, e valor diferente de 1 caso exista a conexão entre os pares de nós. Neste último caso, o valor assumido seria peso ou a quantidade de conexões existentes entre os nós.

2.2.2 Grau e distribuição de grau

Quando uma rede é gerada, a quantidade de conexões que são direcionadas para um nó nos ajudam a determinar a topologia da rede. Desta forma, devemos pensar em um modo para estabelecer a medida da quantidade de conexões que um nó recebe, ou como mais comumente chamado, seu grau.

2.2.2.1 Grau

O grau de um nó, representa o número de conexões que ele possui com outros nós. Se a rede é não direcionada, sua construção segue um modelo de crescimento no qual os nós podem ser distinguidos uns dos outros. Para este tipo de rede, o número total de conexões, L , pode ser escrito como a soma dos graus dos nós:

$$L = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N k_i, \quad (2.2)$$

com N o número de nós. E o grau médio, para redes não direcionadas:

$$\langle k \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N k_i = \frac{2L}{N}. \quad (2.3)$$

Para uma rede direcionada, faz-se necessário definir uma conectividade de entrada e saída partindo e/ou chegando em um nó, e portanto, sua conectividade possuirá duas componentes. Ou seja, o que precisa ser feito é distinguir o grau de entrada k_i^{in} , que representa o número de conexões que apontam para o nó i , e o grau da saída k_i^{out} que representa o número de conexões que apontam do i para outros nós [53]

$$k_i = k_i^{in} + k_i^{out}. \quad (2.4)$$

O número total de conexões em uma rede direcionada será dado como,

$$L = \sum_{i=1}^N k_i^{in} = \sum_{i=1}^N k_i^{out}, \quad (2.5)$$

$$\langle k^{in} \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N k_i^{in} = \langle k^{out} \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N k_i^{out} = \frac{L}{N}. \quad (2.6)$$

Outra forma de determinar o grau de um nó pode ser obtido direto dos elementos das matriz de conectividade. Em redes não direcionadas, o grau de nó é a soma sobre as linhas ou as colunas da matriz, ou seja

$$k_i = \sum_{j=1}^N a_{ij} = \sum_{j=1}^N a_{ji}. \quad (2.7)$$

De forma semelhante, para redes direcionadas, a soma sobre as linhas e colunas da matriz adjacência fornecem os graus de entrada e saída, respectivamente

$$k_i^{in} = \sum_{j=1}^N a_{ij}, \quad k_i^{out} = \sum_{j=1}^N a_{ji}. \quad (2.8)$$

Se a rede é não direcionada o número de conexões de entrada é igual ao de saída:

$$2L = \sum_{i=1}^N k_i^{in} = \sum_{i=1}^N k_i^{out} = \sum_{ij} a_{ij}, \quad (2.9)$$

o número de elementos diferentes de zero da matriz adjacência é $2L$, ou seja, o dobro do número de links.

2.2.2.2 Distribuição de grau

A distribuição de grau é uma das propriedades mais simples de uma rede. Esta distribuição, p_k , fornece a probabilidade de que um nó selecionado aleatoriamente na rede, tenha grau k [54, 55].

Com o crescimento da rede, a cada nó adicionado, uma nova distribuição de grau será introduzida e poderá ser expressa como $p(k, i, s)$, esta distribuição de grau nos dá a probabilidade de que o nó i na rede s tenha grau k . Dado que p_k é uma probabilidade, normalizaremos $p(k)$ como a seguir,

$$\sum_{k=1}^{\infty} p_k = 1. \quad (2.10)$$

A distribuição de grau $p(k)$ de uma rede, é definida como a fração de nós na rede com grau k . Então, se existem N nós ao todo em uma rede, e N_k deles possuem grau k , teremos

$$p_k = \frac{N_k}{N}, \quad (2.11)$$

onde N_k é o número de nós com grau k . É interessante ressaltar que a distribuição $p(k)$ mostra apenas as propriedades locais da rede.

2.2.3 Caminho mais curto e diâmetro da rede

2.2.3.1 Caminho mais curto

No contexto de redes complexas, quando nos referimos a distância, não estamos nos referindo ao significado da palavra utilizado em física. Em redes, a distância física será substituída pelo termo comprimento de caminho (*path length*). Um caminho (*path*) é uma rota que percorre as conexões da rede, e um comprimento de caminho, representa o número de conexões que o caminho contém [53]. O caminho mais curto é o percurso médio pelo qual se pode chegar de um nó i até um nó j , passando pelo mínimo de nós possíveis, ou seja, é uma medida da eficiência do transporte na comunicação da rede.

Frequentemente, o caminho mais curto é chamado apenas de distância, e é denotado por d_{ij} , ou simplesmente d . Em uma rede não direcionada $d_{ij} = d_{ji}$, isto é, a distância entre os nós i e j é a mesma que a a distância do nó j ao i . Em redes direcionadas $d_{ij} \neq d_{ji}$, além disso, em uma rede direcionada a existência de um caminho de um nó i para um nó j não garante a existência de um caminho de j para i [53, 54, 58].

2.2.3.2 Diâmetro da rede

O diâmetro da rede, denotado por $d_{\text{máx}}$, é o caminho mais curto máximo da rede. Em outras palavras, é a maior distância gravada entre qualquer par de nós. Pode-se falar também em comprimento médio do caminho, denotado por $\langle d \rangle$. Este fornece a média entre todas os pares de nós da rede. Para uma rede direcionada de N nós $\langle d \rangle$ é:

$$d = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{\substack{i,j=1,N \\ i \neq j}} d_{ij}. \quad (2.12)$$

A equação 2.12 é medida apenas para pares de nós que estão no mesmo componente.

2.2.4 Coeficiente de agrupamento

A quantidade de conexões presentes em um nó é quantificada através do coeficiente de agrupamento, que fornece o número relativo das conexões, entre os vizinhos mais próximo de um dado nó i . Portanto, o coeficiente de agrupamento, mede o grau em que os vizinhos de um dado nó conectam-se uns aos outros. Para um nó i com grau k_i o coeficiente de agrupamento local será definido como [54]

$$C_i = \frac{2L_i}{k_i(k_i - 1)} \quad (2.13)$$

em que L_i representa o número de conexões entre os k_i vizinhos de um dado nó i .

Note que C_i está entre 0 e 1. Se nenhum dos vizinhos do nó i se conectam um com o outro, $C_i = 0$. Caso os vizinhos do nó i formem um grafo completo, ou seja, estão todos conectados uns aos outros, $C_i = 1$. Consequentemente, $C = 0.5$, implica que existe 50% de chance que dois vizinhos de um nó estejam conectados. Em resumo C_i mede a densidade local da rede: quanto mais densamente interconectada a vizinhança de um nó i , maior será seu coeficiente de agrupamento local [53].

O grau de agrupamento de toda rede é obtido pela média do coeficiente de agrupamento, $\langle C \rangle$, representando a média de C_i sobre todos os nós $i = 1, \dots, N_i$:

$$\langle C \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i. \quad (2.14)$$

Em uma interpretação probabilística, $\langle C \rangle$, é a probabilidade de que dois vizinhos de um nó selecionado aleatoriamente se conectem um ao outro.

2.3 Modelos de redes complexas

Como fora apresentado na seção anterior, uma rede é um objeto relativamente simples, consistindo apenas de nós e conexões. Isto nos leva a considerar que existem vários sistemas reais que podem ser caracterizados como uma rede complexa. Esta discussão também nos induz a refletir que estas redes podem apresentar propriedades e características distintas, de forma que, seu crescimento e construção possam ser pensados como uma propriedade inerente à cada tipo de rede estudada. Em atenção à esta discussão, apresentaremos nesta seção, os três modelos de rede complexas: clássicas ou aleatórias, mundo pequeno e livre de escala. Apresentaremos suas particularidades e também, as características e propriedades de cada tipo de rede. Como rota para este estudo, a primeira abordagem será sobre as definições de cada tipo de rede. Logo após, abordar-se-á o processo de construção para cada um dos três modelos mencionados acima.

2.3.1 Redes Aleatórias: O modelo de Erdős e Rényi

Uma rede é gerada através da adição de nós e das conexões estabelecidas entre estes nós. Entretanto, faz-se necessário decidir onde colocar as conexões entre os nós, de modo que, possamos reproduzir a complexidade das conexões presente em uma rede real. A forma mais simples de alcançar tal objetivo é assumir que as conexões devem ser distribuídas de forma aleatória entre os nós, o que nos leva diretamente à definição de uma rede do tipo aleatória. Os grafos aleatórios clássicos foram introduzidos por Erdős e Rényi em 1960 com intuito de estudar, através de métodos de probabilidade, as propriedades dos grafos em função número de conexões crescente [45].

A construção de uma rede de Erdős e Rényi começa com N nós isolados, em que cada par de nós está conectado com uma probabilidade $p > 0$ [45]. A forma de crescimento de uma rede aleatória abre duas possibilidades: na primeira possibilidade, temos uma rede com N nós desconectados, a rede cresce de forma a conectar pares de nós escolhidos aleatoriamente, até que o número de conexões seja igual a L . Na segunda possibilidade, a construção é realizada adicionando novas conexões, uma a uma, conectando repetidamente pares de nós escolhidos aleatoriamente [53].

Em uma rede aleatória, é útil determinar quantas conexões esperamos quando temos N e p fixos. A probabilidade que uma rede aleatória tenha o número de conexões, L , é o produto de três termos:

1. A probabilidade que L das tentativas de conectar $N(N-1)/2$ pares de nós resultarem em uma conexão, que é p^L ;
2. A probabilidade de que as tentativas restantes de $N(N-1)/2 - L$ não resultem em

uma conexão, que é $(1 - p)^{N(N-1)/2-L}$,

3. Um fator de combinação,

$$\binom{\frac{N(N-1)}{2}}{L}$$

que conta o número de diferentes formas que podemos colocar L conexões entre $N(N-1)/2$ pares de nós. Portanto, podemos representar a probabilidade de que uma rede aleatória tenha exatamente L conexões através da equação 2.15:

$$p_L = \binom{\frac{N(N-1)}{2}}{L} p^L (1 - p)^{\frac{N(N-1)}{2} - L}. \quad (2.15)$$

Por se tratar de uma distribuição binomial, o número esperado de conexões em um grafo aleatório é:

$$\langle L \rangle = \sum_{L=0}^{\frac{N(N-1)}{2}} L p_L = p \frac{N(N-1)}{2}. \quad (2.16)$$

$\langle L \rangle$ é o produto da probabilidade p de que dois nós estejam conectados, e o número de pares que tentamos conectar, que é $L_{\text{máx}} = N(N-1)/2$. Com ajuda da equação 2.16, obtemos a média do grau para uma rede aleatória

$$\langle k \rangle = \frac{2\langle L \rangle}{N} = p(N-1), \quad (2.17)$$

em que $\langle k \rangle$ é o produto da probabilidade p de que dois nós estejam conectados e $(N-1)$ é o número máximo de conexões que um nó pode ter em uma rede de tamanho N .

A probabilidade que um nó i tenha k arestas conectadas, que podem assumir $N-1$ posições possíveis, é dada pela distribuição binomial:

$$p_k = \binom{N-1}{k} p^k (1 - p)^{N-1-k}. \quad (2.18)$$

O grau de distribuição de uma rede aleatória segue a distribuição binomial mostrada em 2.18, em que p^k é a probabilidade de que existam k links, $(1 - p)^{N-1-k}$ é a probabilidade da ausência dos $N - 1 - k$ links restantes e $\binom{N-1}{k}$ é número de maneiras distintas de selecionar os pontos finais dos k links.

Em geral, a maioria das redes reais são esparsas, o que significa que a condição $\langle k \rangle \ll N$, deve ser levada em consideração. Nesse limite, o grau de distribuição na equação 2.18 pode ser bem aproximado pela distribuição de Poisson. Para derivar a forma do grau de distribuição de Poisson, vamos começar pela distribuição binomial 2.18.

Escreveremos o primeiro termo do lado direito

$$\binom{N-1}{k} = \frac{(N-1)(N-1-1)(N-1-2)\cdots(N-1-k+1)}{k!} \simeq \frac{(N-1)^k}{k!} \quad (2.19)$$

onde no último termo usamos que $k \ll N$. O último termo de 2.19 pode ser simplificado como:

$$\ln[(1-p)^{N-1-k}] = N-1-k \ln\left(\frac{1-\langle k \rangle}{N-1}\right)$$

Usando expansão em séries,

$$\ln(1+x) = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{n} x^n = x - \frac{x^2}{2} + \frac{x^3}{3} - \cdots \forall |x| \leq 1$$

Obtemos

$$\ln[(1-p)^{N-1-k}] = N-1-k \frac{\langle k \rangle}{N-1} = \langle -k \rangle \left(1 - \frac{k}{N-1}\right) \approx -\langle k \rangle$$

que é válido se $N \gg k$. O último termo de 2.18 torna-se

$$(1-p)^{N-1-k} = e^{-\langle k \rangle} \quad (2.20)$$

Combinando 2.18, 2.19 e 2.20 obtemos a forma da distribuição de grau de Poisson

$$\begin{aligned} p_k &= \binom{N-1}{k} p^k (1-p)^{N-1-k} = \frac{(N-1)^k}{k!} p^k e^{-\langle k \rangle} \\ &= \frac{(N-1)^k}{k!} \left(\frac{\langle k \rangle}{N-1}\right)^k e^{-\langle k \rangle}, \end{aligned}$$

ou

$$p_k = e^{-\langle k \rangle} \frac{\langle k \rangle^k}{k!} \quad (2.21)$$

onde $\langle k \rangle$ é a média do grau e k é o grau de distribuição. A distribuição de Poisson decresce rapidamente para altos graus, conforme mostrado em 2.21 e tais distribuições são características das redes aleatórias [53]. Além disso, as distribuições binomiais e de Poisson descrevem a mesma quantidade, o que faz com que elas tenham propriedades similares. A principal característica é que suas propriedades são independentes do tamanho da rede e dependem de um único parâmetro, o grau médio $\langle k \rangle$ [54, 58].

2.3.2 Redes de Mundo Pequeno

O modelo de redes de mundo pequeno surgiu de um experimento social realizado por Milgram em 1967 [51]. O experimento consistia em enviar correspondências para 160 moradores, em Omaha, selecionados ao acaso. A exigência que se fazia era que os

participantes enviassem as correspondências a um corretor em Massachussetts, sob uma condição específica: o envio não deveria ser feito diretamente, mas através de uma pessoa conhecida que, supostamente, poderia conhecer o corretor em questão. Como resultado, obteve-se que, em média, cada correspondência passava por seis pessoa até que chegasse ao seu destino final, motivo pelo qual este experimento ficou conhecido como *seis graus de separação* [17,51].

Na linguagem da teoria das redes complexas, o fenômeno de mundo pequeno implica que a distância entre dois nós aleatoriamente escolhidos em uma rede é curta. Diante de tal afirmação, podemos nos questionar o quão curta é a distância entre dois nós da rede, e também, porquê surgem esses caminhos mais curtos. Se considerarmos uma rede aleatória com grau médio $\langle k \rangle$, para esta rede teremos:

Grau médio	Distância
$\langle k \rangle$	$d = 1$
$\langle k \rangle^2$	$d = 2$
$\langle k \rangle^3$	$d = 3$
\vdots	\vdots
$\langle k \rangle^d$	d

o número esperado de nós até a distância d do nó inicial é:

$$N(d) \approx 1 + \langle k \rangle + \langle k \rangle^2 + \cdots + \langle k \rangle^d = \frac{\langle k \rangle^{d+1} - 1}{\langle k \rangle - 1}. \quad (2.22)$$

$N(d)$ não deve exceder o número total de nós N na rede. Portanto, as distâncias não podem assumir valores arbitrários.

Podemos identificar a distância máxima, $d_{\text{máx}}$, ou diâmetro da rede como

$$d_{\text{máx}} \approx N. \quad (2.23)$$

Com a condição de que $\langle k \rangle \gg 1$, obtemos:

$$\langle k \rangle^{d_{\text{máx}}} \approx N, \quad (2.24)$$

portanto, o diâmetro da rede será

$$d_{\text{máx}} \approx \frac{\ln N}{\ln \langle k \rangle} \quad (2.25)$$

que representa a formulação matemática do fenômeno de mundo pequeno.

A equação 2.25 prevê a escala do diâmetro da rede de acordo com o tamanho do

sistema. A propriedade de mundo pequeno é definida por

$$\langle d \rangle \approx \frac{\ln N}{\ln \langle k \rangle} \quad (2.26)$$

que descreve a dependência da distância média em uma rede em N e $\langle k \rangle$. Em geral, $\ln N \ll N$, portanto, a dependência de $\langle d \rangle$ em $\ln N$ implica que as distâncias em uma rede são ordens de magnitude menores do que o tamanho da rede. Consequentemente, por “pequeno” em fenômeno de mundo pequeno, queremos dizer que o comprimento do caminho ou diâmetro, depende de forma logarítmica do tamanho do sistema. Portanto, “pequeno” significa que $\langle d \rangle$ é proporcional à $\ln N$, ao invés N ou de alguma potência de N . O termo $1/\ln \langle k \rangle$ implica que quanto mais densa a rede, mais curta é a distância entre os nós [53].

A seguir trataremos do processo de construção de uma rede de mundo pequeno, com a devida atenção dois modelos que surgem: Watts-Strogatz e Newmann-Watts. Os dois modelos foram desenvolvidos com as características que competem este tipo de rede, havendo apenas uma diferença sutil entre os dois modelos.

2.3.2.1 Modelo de Watts-Strogatz

Por definição de Watts e Strogatz, os modelos das redes de mundo pequeno são aqueles com pequena média do seu caminho mais curto e grandes coeficientes de agrupamento [46]. O modelo de Watts e Strogatz é baseado na reconexão de arestas com uma probabilidade p e é gerado através dos seguintes passos:

1. Começando com uma rede regular formada por N nós, dispostos em um círculo, conectados aos seus k vizinhos mais próximos.
2. Posteriormente, para cada nó, conexão é estabelecida com um vizinho e é reconectada a um nó escolhido aleatoriamente com uma probabilidade p , e preservado com uma probabilidade $1 - p$.

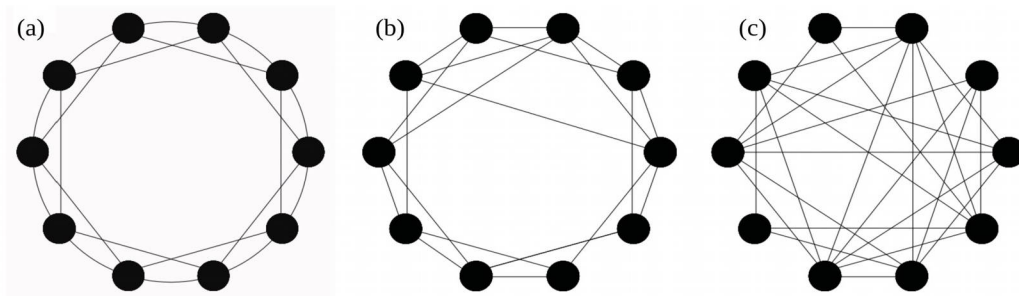


Figura 2.3 - Em (a) apresenta-se uma rede regular. (b) É uma rede compreendida no domínio de mundo pequeno, e, aumentando a probabilidade, em (c), tem-se uma rede aleatória.

Conforme mostra a figura 2.3, o modelo das redes de mundo pequeno está em um estado entre uma rede regular e uma rede aleatória e suas reconexões são realizadas a cada passo de tempo com uma probabilidade $p > 0$ [54, 55].

2.3.2.2 Modelo de Newman-Watts

A figura 2.4 mostra a criação de uma rede de mundo pequeno baseado na técnica de adição aleatória.

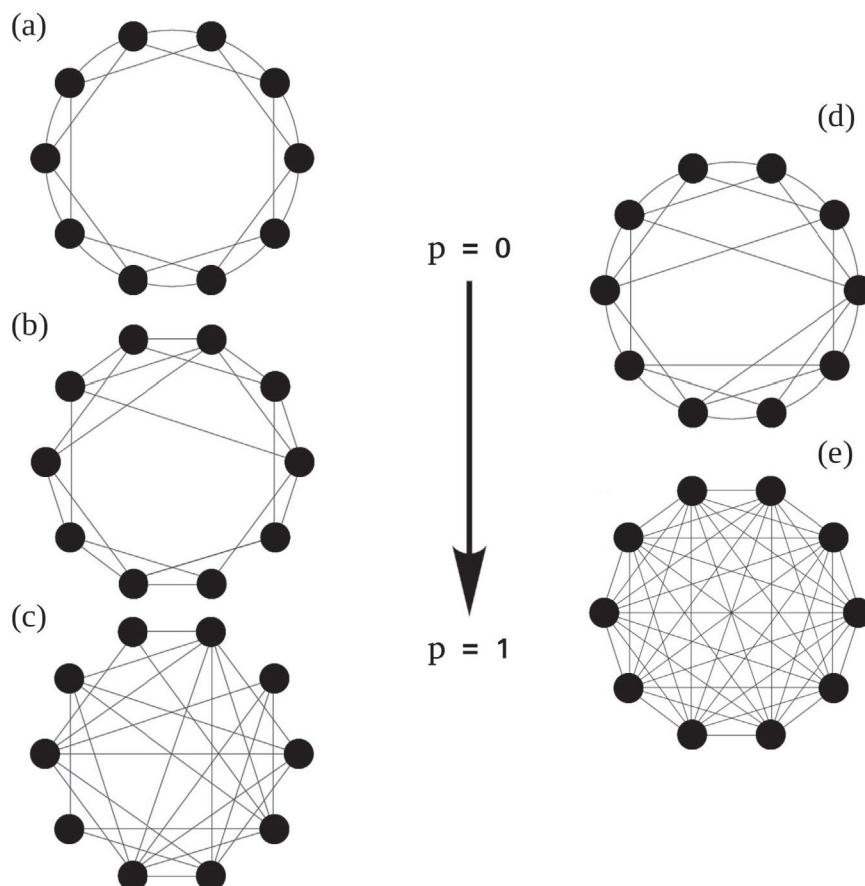


Figura 2.4 - Comparação do crescimento da rede pela reconexão no modelo de Watts-Strogatz, Figs. 2.4(a),(b) e (c). Adição de arestas no modelo de mundo pequeno de Newmann-Watts, Figs. 2.4(d) e (e).

Quando $p = 0$, temos uma rede regular como visto em (a). Conforme aumentamos p , o grafo regular torna-se uma rede de mundo pequeno como visto em (b) e (d). Finalmente, quando $p = 1$, teremos uma rede aleatória como mostrado em (f).

A única diferença entre o modelo de Newman-Watts e Watts-Strogatz é a forma de conexão entre os nós da rede. Para a construção do modelo de Newman-Watts, considera-se também inicialmente uma rede regular, com os N nós dispostos ao longo de um círculo [54]. Agora, ao invés de reconectar cada atalho com a probabilidade p , como no modelo anterior, os atalhos serão adicionados entre os pares de nós escolhidos aleatoriamente, contudo, nenhum atalho da rede regular inicial será removido. Como pode ser visto, o

efeito de mundo pequeno é detectado no intervalo de $0 < p < 1$, portanto, conforme a probabilidade aumenta a rede começa a exibir propriedades de mundo pequeno [52].

Os modelos propostos por Watts-Strogatz e Newman-Watts usam uma probabilidade fixa p para a reconexão ou adição de um atalho na rede regular. Essa probabilidade não considera a localização do atalho, por causa disso, um atalho pode ser criado entre dois nós próximos ou distante um do outro.

2.3.3 Redes livres de escala: modelo de Barabási-Albert

Nem sempre as redes crescem de forma aleatória, assim como também, nem sempre assumem uma estrutura de uma rede de mundo pequeno. O modelo das redes livre de escala foi proposto por Albert Barabási e Réka Albert após perceberem que algumas representações de redes não poderiam ser estudadas por meio dos modelos já existentes [47].

O crescimento de uma rede livre de escala é dado segundo processo de crescimento de uma rede regular, do tipo Erdős-Renyi, com N_0 nós. Em seguida, a cada passo de tempo, um novo nó será adicionado à rede. Este novo nó adicionado conectar-se-á de forma aleatória a um nó N_i [54,58]. Haja vista que a rede cresce a cada passo de tempo, a medida que um novo nó é adicionado, podem haver dúvidas enquanto a natureza do processo de crescimento de uma rede livre de escala. Devemos nos questionar agora, em quais aspectos as redes livres de escala diferem das redes aleatórias. Se considerarmos que o número de nós cresce a cada iteração e que cada novo nó será conectado a um nó antigo, escolhido ao acaso, teremos como resultado uma rede aleatória [53]. Contudo, se a cada passo de tempo, uma conexão for estabelecida de acordo com a quantidade de nós preexistente na rede, de acordo com

$$\Gamma(k_i) = \frac{k_i}{\sum_j k_j}, \quad (2.27)$$

a probabilidade da conexão será dada de acordo com o grau dos nós presentes na rede [17, 55, 58], conforme Eq. 2.27. Desta forma, teremos um modelo de crescimento onde alguns nós são privilegiados com um maior número de conexões.

Nas redes livres de escala o número de nós continuam crescendo continuamente devido a adição de novos nós. Ou seja, novos nós preferem se conectar aos nós mais conectados, chamados de (*hubs*), que dá origem a um processo conhecido com ligações preferenciais [55]. Portanto, podemos dizer que as redes aleatória e livre de escala diferem, essencialmente, em duas características muito importantes: crescimento e ligações preferenciais [17]. Para demonstrar o crescimento de uma rede com ligação preferencial, vamos considerar a Fig. 2.5

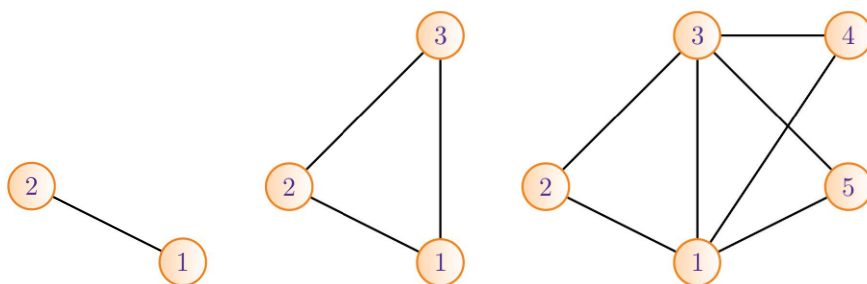


Figura 2.5 - Crescimento de uma rede livre de escala. A cada passo de tempo, um novo nó é adicionado à rede. O ultimo nó adicionado (mais novo) à rede realiza sua conexão, preferencialmente, com o nó de maior grau na rede de acordo com a probabilidade dada em 2.27, de modo que há formação pontos centrais na rede, formado pelos nós mais conectados, os *hubs*.

De acordo com a Fig. 2.5, o novo nó conecta-se não ao nó antigo escolhido aleatoriamente, mas à um nó escolhido preferencialmente por seu grau. Então esses nós, quando decidem onde se conectar, preferem os nós que têm um maior número de conexões, criando assim, pontos centrais na rede, os chamados *hubs*, este fenômeno também conhecido como *rich-get-richer*, que leva naturalmente a uma lei de potência observada nas redes reais [53]. Para redes com um grande número de nós, $N \rightarrow \infty$, a distribuição do grau de conectividade poderá ser escrita por um modelo no qual a probabilidade de encontrar um nó com o grau k decresce como uma lei de potência do seu grau:

$$p(k) \sim k^{-\gamma}, \quad (2.28)$$

onde, k é o número de conexões e γ é o expoente da lei de potência.

Um parâmetro muito importante para caracterizar as redes sem escala é o expoente da lei de potência [17, 55]. O expoente livre de escala varia para cada sistema, o que nos permite observar de que forma as propriedades da redes mudam de acordo com o valor γ . Em geral o valor do expoente que caracteriza uma rede como livre de escala encontra-se entre $2 < \gamma < 3$ [53]. Contudo, o expoente pode apresentar valores acima, abaixo ou igual aos valores mostrados neste intervalo.

Os valores assumidos para o expoente da lei de potência estão relacionados a distância média do tamanho da rede, $\langle d \rangle$, e também à formação dos *hubs* na rede. Podemos relacionar os valores de γ com as distâncias médias pelo próprio significado do termo “livre de escala”. O nome livre de escala indica a falta de uma escala interna, uma consequência do fato de que nós com graus amplamente diferentes coexistem na mesma rede, ou seja, não possuem um grau ou uma escala característica [53]. A dependência de $\langle d \rangle$ no tamanho

do sistema N e o grau do expoente são mostrados na Eq.2.29

$$\langle d \rangle \sim \begin{cases} \text{constante}, & \gamma = 2 \\ \ln \ln N, & 2 < \gamma < 3 \\ \frac{\ln N}{\ln(\ln N)}, & \gamma = 3 \\ \ln N, & \gamma > 3. \end{cases} \quad (2.29)$$

Cada valor de γ , determina o comportamento que trará a média da distância $\langle d \rangle$, e qual a relação do expoente da lei de potência no *hub* da rede:

i) Regime anômalo: $\gamma = 2$

O grau do maior *hub* cresce linearmente com o tamanho do sistema. Isso força a rede a assumir uma configuração onde todos os nós estão próximos um dos outro, porque ele estão concentrados em torno de um hub central.

ii) Ultra pequeno : $2 < \gamma < 3$

De acordo com 2.29 a distância média aumenta com $\ln(\ln N)$, o que fornece um crescimento mais lento comparado ao crescimento do tipo $\ln N$ para as redes aleatórias. As redes nesse regime são chamadas “ultra pequenas”, pois os *hubs* reduzem drasticamente o comprimento do caminho. Eles fazem isso conectando-se a um grande número de nós com pequeno grau, criando distâncias curtas entre eles.

iii) Ponto crítico : $\gamma = 3$

Neste ponto crítico, a dependência de $\ln N$, encontrada para as redes aleatórias retorna. Entretanto deve existir uma dupla correção logarítmica $\ln \ln N$, que diminui as distâncias em comparação com uma rede aleatória com aproximadamente o mesmo tamanho.

iv) Mundo pequeno : $\gamma > 3$

Para este caso, os *hubs* continuam presentes, contudo, para $\gamma > 3$ eles não são suficientemente grandes e numerosos para um impacto significativo na distância entre os nós.

A propriedade livre de escala, em geral, diminui a média do caminho. Desta forma, a maioria das redes sem escala de interesse não são apenas ‘pequenas’ mas ‘ultra pequenas’. Esta propriedade muda a dependência de $\langle d \rangle$ do tamanho do sistema, como visto em 2.29. Quanto menor é γ , menores as distâncias entre os nós, e apenas para $\gamma > 3$ recuperamos a propriedade de mundo pequeno que caracterizam as redes aleatórias. Em conclusão, 2.29 indica que quanto mais pronunciados são os *hubs*, mais efetivamente eles diminuem a distância entre os nós [53].

Sistemas dinâmicos: O Mapa de Rulkov e sincronização de mapas acoplados

A teoria dos sistemas dinâmicos teve como ponto de partida o trabalho desenvolvido por Henri Poincaré em 1880, com a motivação de resolver o problema da órbita de três corpos celeste sob ação da atração gravitacional [60]. A não possibilidade da resolução de equações diferenciais lineares levou-o à tentativa de uma solução advinda da unificação de sistemas físicos. Dado que a maioria das equações diferenciais não pode ser resolvida por meio de fórmulas, Poincaré defendeu que as soluções devem ser tomadas a partir de uma análise qualitativa, utilizando-se de diferentes ferramentas, que devem ser complementadas com um estudo numérico da equação diferencial [60, 61].

Em busca da solução de tal problema, Poincaré descobriu que o sistemas de três corpos apresentava órbitas fora do equilíbrio, que tendiam a ser não-periódicas e irregulares. Ao contrário do que se imaginava, as órbitas não eram ordenadas e regulares, o que ocasionava em sistemas fora do equilíbrio, cujas órbitas se movimentavam de forma caótica [62, 63].

A teoria do caos é um campo de estudo em matemática que trata de sistemas complexos e dinâmicos determinísticos, com diversas aplicações que incluem desde a física até biologia [18, 64]. Uma característica fundamental dos sistemas caóticos é sua alta sensibilidade as condições iniciais. Apesar destes sistemas serem determinísticos, isto é, seu comportamento futuro é determinado por suas condições iniciais, uma previsão acurada da evolução do sistema não é possível [61].

Sistemas dinâmicos são descritos por uma regra matemática determinística, para evoluir o estado de um sistema para frente no tempo. O tempo pode ser uma variável contínua, ou então, pode ser uma variável discreta. Neste pesquisa trabalharemos com sistemas a tempo discreto, também conhecidos como mapas. Um mapa geralmente descreve uma equação de diferença entre o estados final e inicial de um sistema caótico. Normalmente, o estado final do mapa é conhecido por um valor previamente calculado após uma

determinada quantidade de iterações. Por iteração, entende-se o processo realizado de forma recursiva da evolução temporal de um mapa [18, 60, 61].

A rigor, um mapa é uma aplicação homeomorfa do tipo $M : F \rightarrow F$, em que M é definido por equações de diferenças, e F é o espaço onde encontram-se os pontos da aplicação em M [60, 65]. A representação de genérica de um sistema a tempo discreto pode ser escrita na forma de:

$$\mathbf{X}_{n+1} = M(\mathbf{X}_n) \quad (3.1)$$

onde \mathbf{X}_n é um vetor N -dimensional descrito pelos pontos $(x_n^{(1)}, x_n^{(2)}, \dots, x_n^{(N)})$ denominado espaço de fases. De acordo com a definição da equação 3.1 vemos que dado um estado inicial \mathbf{X}_0 , obtemos no tempo $n = 1$ o estado $\mathbf{X}_1 = M(\mathbf{X}_0)$. Calculado o valor de \mathbf{X}_1 podemos determinar $\mathbf{X}_2 = M(\mathbf{X}_1)$ no tempo $n = 2$, e assim sucessivamente. Deste modo, dada uma condição inicial \mathbf{X}_0 , geramos uma órbita que determina o estado do sistema a cada iteração.

3.1 Mapa de Rulkov: Conceitos gerais

Proposto por Nikolai F. Rulkov em 2001 [14] para imitar a dinâmica de disparos neuronais, o mapa de Rulkov é um sistema iterativo bidimensional composto por uma não-linearidade e três parâmetros. O modelo de Rulkov apresenta uma composição da dinâmica que ocorre entre as variáveis rápida e lenta do mapa, que descrevem de forma adequada, o comportamento dos disparos e das rajadas de disparos observados em sistemas neuronais [14].

Matematicamente, o mapa é descrito por duas equações de diferenças e está representado, logo abaixo, pelas equações 3.2 e 3.3

$$x_{n+1} = f(x_n, y_n) = \frac{\alpha}{1 + x_n^2} + y_n \quad (3.2)$$

$$y_{n+1} = y_n - \sigma(x_n - \rho). \quad (3.3)$$

A dinâmica do mapa é conferida pela relação de recorrência entre as variáveis rápida x_{n+1} e lenta y_{n+1} . Além disso, os termos foram inseridos no mapa de forma que pudessem ser associados às características biológicas de um neurônio. Por exemplo, x_{n+1} é correspondente ao potencial de membrana neuronal e ρ representa uma influência externa aplicadas ao neurônio. A variável y_{n+1} é considerada a variável lenta do modelo quando considerados valores pequenos de σ e ρ [11, 14]. Ao contrário da variável x_{n+1} , a variável y_{n+1} não possui significado biológico explícito, e, α é o parâmetro que confere a não linearidade ao mapa.

Como fora dito, uma característica dos sistemas caóticos é que eles possuem sen-

sibilidade aos valores atribuídos em suas condições iniciais, o que no mapa de Rulkov, está presente sob a forma de que diferentes combinações de σ , ρ e α conferem diferentes padrões de disparos neuronais, que correspondem aos tipos de sinais enviados ou recebidos pelos neurônios, sendo eles: repouso, disparos e rajadas de disparos caóticos. A figura 3.1 mostra a série temporal do mapa de Rulkov para $0.0 \leq \alpha \leq 6.0$

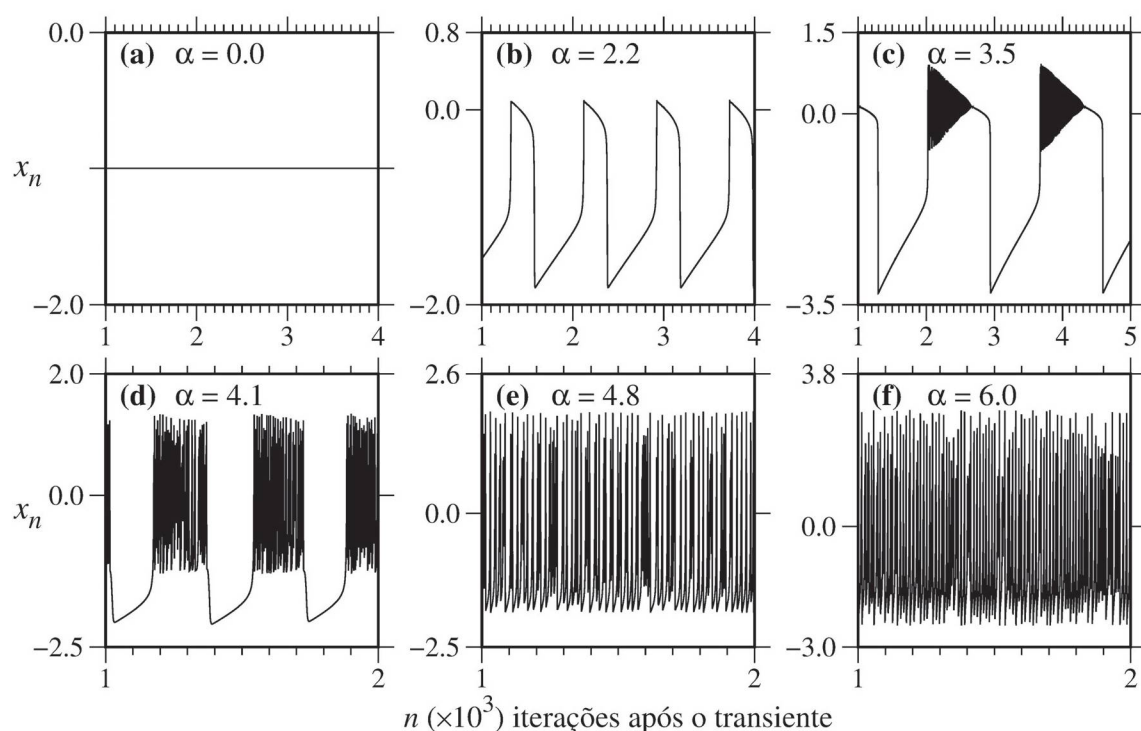


Figura 3.1 - Variação da dinâmica do sistema da série temporal para o mapa de Rulkov com α assumindo valores definidos entre $0 \leq \alpha < 5$ e $\sigma = \rho = 0.001$. A escala apresentada no eixo das abscissas está representada na ordem de 10^3 .

Na Fig. 3.1(a) temos $\alpha = 0.0$, para este caso, o sistema possui um comportamento regular associado ao período de quiescência do neurônio. Para $\alpha = 2.2$, Fig. 3.1(b), nota-se o início dos disparos periódicos regulares. Para $\alpha = 3.5$, Fig. 3.1(c), o sistema ainda apresenta disparos periódicos, contudo, as forma dos disparos são diferentes das apresentadas no caso anterior. Na Fig. 3.1(d), $\alpha = 4.1$ e o sistema apresenta comportamento caótico, dando início às rajada de disparos. O caso mostrado na Fig. 3.1(d), representa o valor assumido por α para que o sistema imite a dinâmica neuronal que esteja de acordo com outros modelos que levam em conta parâmetros fisiológicos [10]. Nas figuras Fig. 3.1(e-f) o sistema ainda apresenta comportamento caótico, entretanto, pode-se notar que o padrão dos disparos não é o desejado para imitar a dinâmica neuronal, com $\alpha = 4.8$ e $\alpha = 6.0$, respectivamente.

As séries temporais que correspondem as variáveis x_{n+1} e y_{n+1} do mapa de Rulkov, estão relacionadas através do comportamento ilustrado na Fig. 3.2. Nota-se que a série temporal devido a y_{n+1} cresce de forma praticamente linear enquanto que em x_{n+1} temos

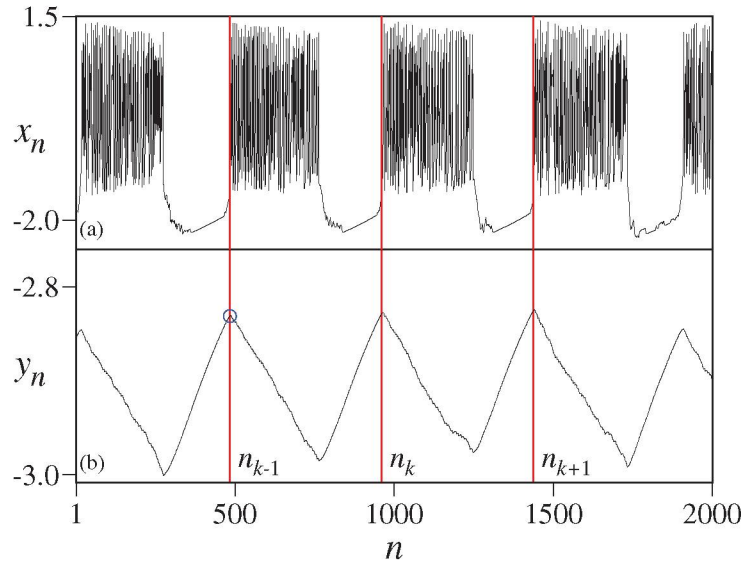


Figura 3.2 - Série temporal para o mapa de Rulkov com $\alpha = 4.1$ e $\sigma = 0.001$ e $\rho = -1$. A linha tracejada horizontal, marca o período do início das atividades de um neurônio de Rulkov, e, as círculos marcam os valores máximos na série temporal de y_n .

um período quiescente. Quando y_{n+1} atinge um valor máximo, temos o início de um disparo em x_{n+1} , e, novamente y_{n+1} começa a diminuir linearmente indicando o fim do disparo, seguido novamente por um período de repouso. Desta forma pode-se estudar a dinâmica do mapa para o qual apresenta os *spikes* e *bursts* neurais.

Em comparação com modelos a tempo contínuo [10], o emprego de mapas para nosso estudo tanto de neurônios isolados, quanto de redes neuronais, oferece grande vantagens durante a abordagem numérica com significativa redução do custo computacional. Até hoje vários sistemas neurais são estudados por modelos discretos, como por exemplo, a rede do gato [24] e outros trabalhos que simulam outro tipos de rede neuronais [27,35,66].

3.1.1 Análise dinâmica do mapa: pontos fixos

Em dinâmica não linear, o ponto fixo de um mapa representa uma situação de equilíbrio quando um determinado sistema converge para o mesmo ponto após um certo número de iterações. De forma mais simples, um ponto é dito fixo quando o mesmo não varia, dada a evolução temporal do sistema [61]. Geralmente x_* é dito ponto fixo se

$$x^* = f(x^*), \quad (3.4)$$

a análise do comportamento dos pontos fixos do mapa de Rulkov nos permitirá estudar o início e o fim das rajadas de disparos neuronais.

Na seção anterior, vimos que o modelo bidimensional de Rulkov apresenta duas variáveis que conferem comportamento distinto ao mapa, sendo elas as variáveis rápida

e lenta, mostradas nas Eqs.3.2 e 3.3. A evolução da série temporal do mapa de Rulkov, ilustrada na figura 3.2, nos permite fazer uma análise da relação entre as variáveis x_{n+1} e y_{n+1} deste sistema bidimensional.

Como variável a y_{n+1} possui um crescimento lento quando comparada a x_{n+1} , podemos representá-la como um termo constante no mapa. De modo que, as equações 3.2-3.3 poderão ser representadas por um mapa unidimensional em que $\gamma = y_n$. Desta forma o modelo de Rulkov, passa a ser representada por um mapa unidimensional em que $\gamma = y_n$. Então, ao incluir o termo γ na Eq. 3.2 teremos:

$$x_{n+1} = f(x_n, \alpha, \gamma) = \frac{\alpha}{1 + x_n^2} + \gamma. \quad (3.5)$$

Segundo a definição de ponto fixo podemos adotar a notação $x_{n+1} = x_n = x^*$. Com isso a Eq. 3.5 torna-se uma equação cúbica como mostrado pela equação 3.6. A constante γ no mapa unidimensional é um novo parâmetro de controle, e agora torna-se possível obter os pontos fixos do mapa em função de α e γ .

$$x_*^3 - \gamma x_*^2 + x_* - \gamma - \alpha = 0. \quad (3.6)$$

A estabilidade dos pontos fixos é analisada de acordo com o valor da derivada no ponto considerado. A condição que revela a natureza de um ponto fixo estável, é dada pela Eq. 3.7

$$\left| \frac{df(x^*)}{dx^*} \right| < 1. \quad (3.7)$$

E de forma semelhante, para um ponto fixo instável a condição a ser satisfeita é dada pela Eq. 3.8

$$\left| \frac{df(x^*)}{dx^*} \right| > 1. \quad (3.8)$$

A solução da Eq. 3.6 nos dá os pontos fixos do mapa, que podem assumir valores reais ou complexos. Através da fig. 3.3 podemos analisar a natureza dos pontos fixos através das curvas de bifurcações, mostradas pelo espaço de parâmetros $\alpha \times \gamma$. O resultado da equação cúbica advinda da transformação do mapa bidimensional para o unidimensional, está representada por

$$\alpha = \frac{-2[(\gamma^2 + 9)\gamma \pm (\gamma^2 - 3)^{3/2}]}{27} \quad (3.9)$$

As curvas A1 e A3 ilustradas na Fig. 3.3 representam, nesta ordem, a parte negativa e positiva da Eq.3.9. Se os valores dos parâmetros do mapa estão contidos entre as curvas de bifurcação A1 e A3, o mapa apresentará três pontos fixos, sendo x_1^* e x_2^* pontos fixos estável e instável, respectivamente, e o ponto fixo x_3^* , que pode mudar de estabilidade [14].

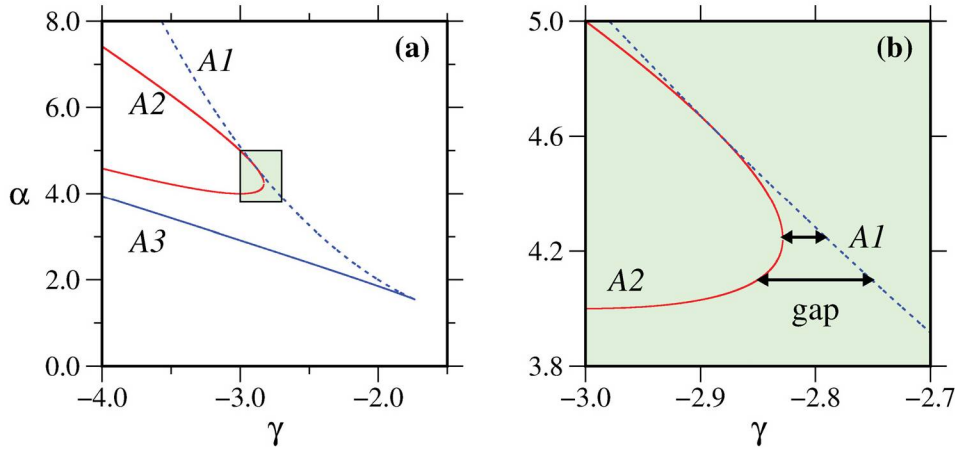


Figura 3.3 - Representação do espaço de parâmetros, $\alpha \times \gamma$, para o mapa de Rulkov reduzido a uma dimensão. As curvas A1, A2 e A3 são as curvas de bifurcação do mapa de Rulkov. A parte destacada em verde claro é uma ampliação do encontro das curvas A1 e A2 Fig.(b). Nesta caso, vemos que o tamanho do gap entre as curvas A1 e A2 é sensível aos valores de α .

Quando os valores dos parâmetros do mapa cruzam a curva A1, da esquerda para a direita, os pontos fixos x_1^* e x_2^* tornam-se um só e desaparecem. A bifurcação resultante da junção desses dois pontos fixos, corresponde ao início de um *burst* no sistema bidimensional.

A curva A2 corresponde aos valores de bifurcação onde ocorre a crise do atrator. Crise em um atrator, é a mudança brusca sofrida por um atrator caótico quando os parâmetros do mapa sofrem ligeiras variações [60]. Para o mapa considerado, a crise ocorre quando o valor máximo da variável rápida x , $x_{\text{máx}}$, é mapeado em cima do ponto fixo x_1^* ou x_2^* . A condição de crise é obtida quando fazemos $f(0, \alpha, \gamma) = x_{\text{máx}}$, e é dada pela Eq. 3.10

$$\alpha = \frac{-(3\gamma \pm \sqrt{\gamma^2 - 8})}{2}. \quad (3.10)$$

Portanto a duração de uma rajada de disparos caótica será determinada pelo intervalo de tempo necessário para que a variável lenta se mova da curva A1 para a A2, mais o intervalo de tempo adicional que é necessário para a trajetória mapear abaixo do ponto fixo instável x_2^* [14]. Note que a crise externa está associada apenas ao ponto fixo x_2^* . Depois que o disparo caótico termina, a trajetória chega ao ponto fixo estável x_1^* , e γ se move lentamente em direção a curva A1, onde o próximo *burst* começa, conforme Fig. 3.3.

Um aumento na Fig. 3.3(a), destacado pela região em azul, mostra o *gap* entre as curvas de bifurcação A1 e A2 (Fig. 3.3(b)). Podemos ver que o *gap* entre essas curvas de bifurcação é muito sensível ao valor do parâmetros α . Isso explica a alta sensibilidade da duração média dos *bursts* ao parâmetro α , o que corrobora a Fig. 3.1.

Outra forma de visualizar a dinâmica do mapa de Rulkov, é através de um diagrama de bifurcações. Neste diagrama podemos ver como cada iterada do mapa muda de acordo

com o valor de γ . A figura 3.4 mostra o diagrama de bifurcações para o mapa de Rulkov na forma unidimensional, conforme a Eq. 3.6.

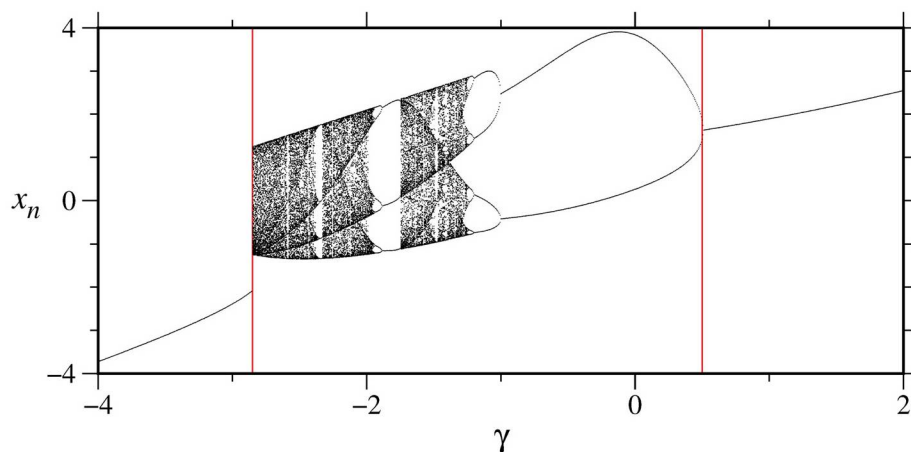


Figura 3.4 - O diagrama apresenta as mudanças no comportamento da dinâmica do sistema conforme o mapa é iterado. A figura mostra o início dos disparos caóticos quando $\gamma = -2.85$. Acima deste valor, o sistema se comporta em um regime de rajadas de disparos seguidas por períodos quiescentes.

De acordo com a Fig. 3.4, percebe-se que para valores de γ abaixo de -2.85 o mapa apresenta comportamento quiescente, ou seja, não há presença de disparos regulares (*spikes*) ou caóticos (*bursts*). Os disparos que correspondem a variável x_{n+1} tem início para valores de γ acima de -2.85 . A partir de $\gamma = -2.85$, o mapa apresenta disparos caóticos seguidos por períodos quiescentes, que podem ser visualizados por janelas no diagrama de bifurcação. Conforme o valor de γ aumenta, temos o fim dos disparos periódicos, e como consequência, o mapa não apresenta mais comportamento caótico.

3.2 Mapa de Rulkov Acoplado

Como o próprio nome sugere, um mapa acoplado é um conjunto de mapas que sofrem influência entre si. O termo de acoplamento mais comum para mapas é o de campo médio. Este tipo de acoplamento já foi estudado no mapa de Rulkov para avaliar a influência do acoplamento na dinâmica do mapa [14]. O procedimento considerou N mapas acoplados, em que a dinâmica local de cada sítio era dada por um mapa individual. O termo de acoplamento é inserido na variável rápida do mapa, e quando inserida, provoca um comportamento coletivos nos N mapas. O intuito de trabalhar com um conjunto de mapas é simular de forma mais real uma rede formada pelas conexões neuronais.

Devido o padrão da atividade neural que confere o comportamento de rajadas de disparos neural ser majoritariamente atribuído à variável rápida do mapa, x_{n+1} , é necessário que o fator de acoplamento seja adicionado nesta variável. Assim, para um

acoplamento do tipo campo médio, a equação para x_n do mapa acoplado é

$$x_{n+1}^{(i)} = \frac{\alpha^{(i)}}{1 + (x_n^{(i)})^2} + y_n^{(i)} + \frac{\varepsilon}{N} \sum_{j=1}^N x_n^{(j)}, \quad (3.11)$$

$$y_{n+1}^{(i)} = y_n^{(i)} - \sigma(x_n^{(i)} - \rho). \quad (3.12)$$

em que N é o número de neurônios acoplados na rede e ε regula a intensidade do acoplamento. A dinâmica do neurônio i influenciará no valor do campo médio afetando assim todas as variáveis acopladas da rede. O termo de acoplamento devido ao campo médio, visto na Eq. 3.11, está representado por 3.13

$$\langle X \rangle_n = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N x_n^{(j)}. \quad (3.13)$$

Embora nesta seção tratemos do acoplamento do tipo campo médio, nesta tese utilizaremos outro termo de acoplamento. Para o acoplamento apresentado neste pesquisa, consideraremos outros fatores, como por exemplo, conexões por sinapses químicas e conexões globais realizadas por matrizes de conexões, uma humana e outra livre de escala. O acoplamento de campo médio está sendo tratado aqui, devido a simplicidade de entender o método, que pode ser estendido para outros tipos de acoplamento.

A influência do campo médio nos neurônios da rede será controlada pela intensidade de acoplamento, ε , que terá influência direta na dinâmica dos disparos neurais. Aumentando ou diminuindo a intensidade do acoplamento, a rede de mapas acoplados apresenta estados de disparos mais coerentes ou incoerentes. Desta forma, faz-se necessário um diagnóstico da sincronização da rede, que será apresentado na seção 3.4.

3.3 Análise da fase de rajada de disparos

Resgatando a série temporal do mapa de Rulkov ilustrado na Fig. 3.2, podemos relacionar o comportamento das variáveis rápida e lenta do mapa. Observamos que a série temporal de x_{n+1} apresenta um comportamento de repouso, ou quiescente, antes do início dos disparos. Em contrapartida, a série temporal de y_{n+1} apresenta um crescimento monotônico, durante o período quiescente em x_{n+1} . Após isto, o comportamento de y_{n+1} é marcado por descida linear enquanto x_{n+1} tem disparos. Este processo se repete a cada vez que um disparo ocorre na série temporal de x_{n+1} .

Toda vez que a variável y_{n+1} apresenta um valor máximo (mínimo), este corresponde ao início (fim) de um disparo em x_{n+1} . A associação do início de um disparo a um máximo temporal em y_{n+1} , nos permite supor que exista uma fase $\varphi(n)$ que coincida com

a sequência de disparos na série temporal de x_{n+1} , dado que, os disparos acontecem de forma quase periódica¹

Para análise da fase de bursting $\varphi(n)$, será considerado o tempo cujo valor máximo corresponde a um máximo local da variável y_{n+1} . Seja n_k o instante de tempo em que o k -ésimo ciclo de rajadas se inicia, e $n_{k+1} - n_k$ o intervalo de tempo que próximo ciclo tem início, a fase $\varphi(n)$, cresce de 2π a medida em que $n_k \leq t \leq n_{k+1}$ [26,67]. Desta forma, a fase será representada por:

$$\varphi_n = 2\pi k + 2\pi \frac{n - n_k}{n_{k+1} - n_k}, \quad (3.14)$$

onde k identifica o pico escolhido na série temporal.

Considerando que o tempo de duração entre cada rajada de disparo é ligeiramente diferente, pode-se definir uma frequência das rajadas de disparo:

$$\Omega = \frac{2\pi}{T}, \quad (3.15)$$

sendo $T = n_{k+1} - n_k$, tem-se que:

$$\Omega = \frac{2\pi}{n_{k+1} - n_k}, \quad (3.16)$$

no limite quando $n \rightarrow \infty$,

$$\Omega = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{\varphi(n) - \varphi(0)}{n}. \quad (3.17)$$

Conforme o valor do parâmetro de não linearidade do mapa aumenta, o período dos disparos diminui. Ou seja, a frequência Ω aumenta, o que corrobora o resultado apresentado na Fig. 3.1. Para grandes valores de α observa-se apenas uma sequência de rajadas caóticas sem a presença de períodos quiescentes (ver Fig. 3.1).

3.4 Sincronização de redes neuronais

As análises sobre fenômenos de sincronização foram reportadas, primeiramente, pelo físico Holandês Christiaan Huygens ao estudar o que posteriormente chamara de “simpatia entre relógios” [67,68]. O experimento de Huygens consistia em colocar dois relógios de pêndulo presos por um suporte em comum, no qual os pêndulos oscilavam de forma diferente um do outro. Ao observar o movimento do pêndulo dos relógios, Huygens percebeu que após certo período de tempo, eles começaram a apresentar uma oscilação

¹ Esta sequência não é de fato periódica, uma vez que, os intervalos *intrabursts* são ligeiramente diferentes ao longo da evolução temporal do sistema.

anti-fase [69, 70].

Após as observações feitas por Huygens, outros experimentos foram realizados com a finalidade de entender o funcionamento do fenômeno de sincronização. Um experimento reportado por De Mairan, analisou o comportamento de algumas plantas quando retiradas de um ambiente com presença de luz solar [71]. Foi observado que mesmo quando retirada da presença de luz solar, a planta apresentava o mesmo comportamento quando exposta a luz, ou seja, seus movimentos continuavam a ser realizados em um ritmo próximo de 24h, mesmo em condições de “escuridão” constante. Desta forma, constatou-se que as plantas possuem um tipo de “relógio interno” que possibilita que realizem seus movimentos de acordo com um ciclo, conhecido como ciclo circadiano [72]. Atualmente, o efeito de sincronização está presente em muitos sistemas, e estudado principalmente nos físicos e biológicos [70, 72, 73].

O primeiro modelo proposto para estudar sincronização em osciladores foi descrito por Arthur Winfree [72, 74]. A proposta do modelo considerava que o efeito sobre a fase de cada oscilador seria determinada pelo estado combinado de todos os osciladores, e cada um deles teria uma certa sensibilidade em relação ao seu ritmo coletivo. Cada oscilador teria uma função que descrevesse como sua fase variava ao longo do tempo [49, 50]. A proposta de Winfree está representada por meio da Eq. 3.18

$$\dot{\theta} = \omega_i + \left(\sum_{j=1}^N X(\theta_j) \right) Z(\theta_i), \quad (3.18)$$

sendo θ_i a fase do oscilador i , $\dot{\theta}_i$ é a variação da fase do oscilador, ω_i é a frequência natural, N é o número total de osciladores e $Z(\theta_i)$ é a função que descreve a “sensibilidade” do ritmo dos osciladores. Após vários estudos, Winfree, constatou que os osciladores de fato poderiam sincronizar-se, passando de um estado totalmente incoerente, para um estado onde havia formação espontânea do agrupamento de osciladores com mesma frequência.

3.4.1 Modelo de Kuramoto

Para formulação de seu modelo, Kuramoto, utilizou as mesmas hipóteses já apresentadas por Winfree. Neste sentido, foi proposto um modelo com uma população de N osciladores acoplados, com frequências naturais ω_i distribuídas com uma certa densidade de probabilidade $g(\omega)$ e cuja dinâmica é dada por 3.19 [48, 75]

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + K_{ij} \sum_{j=1}^N \sin(\theta_j - \theta_i). \quad (3.19)$$

A equação 3.19 é conhecida como equação de Kuramoto. O termo K_{ij} pode ser escrito de diversas maneiras, contudo, na análise do modelo de Kuramoto foi considerado um acoplamento de campo médio entre os osciladores, no qual $K_{ij} = K/N \leq 0$.

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \frac{K}{N} \sum_{j=1}^N \sin(\theta_j - \theta_i). \quad (3.20)$$

O fator $1/N$ é utilizado para assegurar o limite termodinâmico quando $N \rightarrow \infty$, ω_i é a frequência natural e K é a constante de acoplamento [75]. As frequências ω_i estão distribuídas de acordo com uma função que deve ser unimodal e simétrica sobre uma frequência média.

Para estudos sobre sincronização em osciladores, é interessante que se avalie como o movimento dos osciladores estão relacionados. Neste sentido, a coerência dos osciladores pode ser analisada através de um parâmetro de ordem, definido por Kuramoto, conforme Eq. 3.21

$$r(t)e^{i\phi} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{i\theta_j}, \quad (3.21)$$

$r(t)$ é o parâmetro de ordem que mede o comportamento coletivo do sistema e ϕ é a fase média de todos osciladores. O parâmetro de ordem foi definido para estar compreendido em um intervalo $0 \leq r(t) \leq 1$. Quando $r(t) = 0$, os osciladores são ditos incoerentes, e neste caso, os osciladores estão dessincronizados. Quando $r(t) = 1$ os osciladores são ditos coerentes, ou seja, estão sincronizados em fase [75].

Podemos analisar o comportamento do parâmetro de ordem de Kuramoto de acordo com a variação da intensidade de acoplamento, conforme ilustrado pela Fig. 3.5. O parâmetro de ordem foi calculado utilizando o método de Runge-Kutta de quarta ordem, com passo fixo de 10^{-2} após um transiente de 10^5 para um sistema com $N = 100$ osciladores.

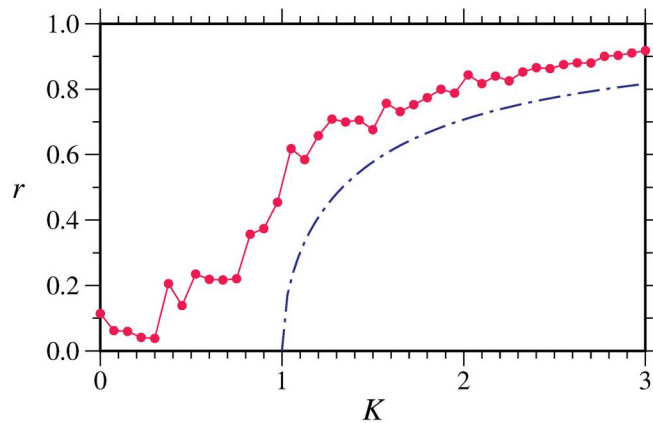


Figura 3.5 - Módulo do parâmetro de ordem de Kuramoto em função da intensidade de acoplamento para um sistema de $N = 100$ osciladores. A linha tracejada em azul representa a previsão teórica do comportamento do parâmetro de ordem no limite termodinâmico.

Para pequenos valores de acoplamento, o parâmetro de ordem também assume valores pequenos. À medida que o acoplamento K aumenta, a sincronização do sistema de osciladores atinge valores mais altos. A partir de $K = 1$, o parâmetro r indica a sincronia do sistema de osciladores, alcançando valores de $r = 0.9$. A linha tracejada em azul representa a previsão teórica do comportamento do parâmetro de ordem no limite termodinâmico quando $N \rightarrow \infty$ [75]. É válido mencionar que os valores do parâmetro de ordem dependem da quantidade de osciladores e das condições iniciais do sistema.

Outra forma de mostrar a sincronização de fase (verde), pode ser vista na fig. 3.6, que ilustra também o parâmetro de ordem de Kuramoto (magenta) e as frequências de oscilação (azul) do conjunto de osciladores acoplados para diferentes K . Na Fig.3.6(a) temos o caso em que $K = 0.5$, ou seja, o valor considerado para o acoplamento é baixo. Neste caso, os osciladores encontram-se distribuídos bem espalhados ao longo da trajetória circular, e o módulo do parâmetro de ordem de Kuramoto é de $r = 0.14$, indicando que os osciladores encontram-se desacoplados.

Quando aumentamos o valor do acoplamento (Fig. 3.6(b)), temos $r = 0.69$ e para este caso, parte dos osciladores encontram-se agora sincronizados em fase. Conforme aumentamos o valor do acoplamento, para $K = 3$, o parâmetro de ordem de Kuramoto assume o valor $r = 0.94$, que está próximo a unidade, ou seja, os osciladores estão fortemente sincronizados, conforme visto na Fig. 3.6.

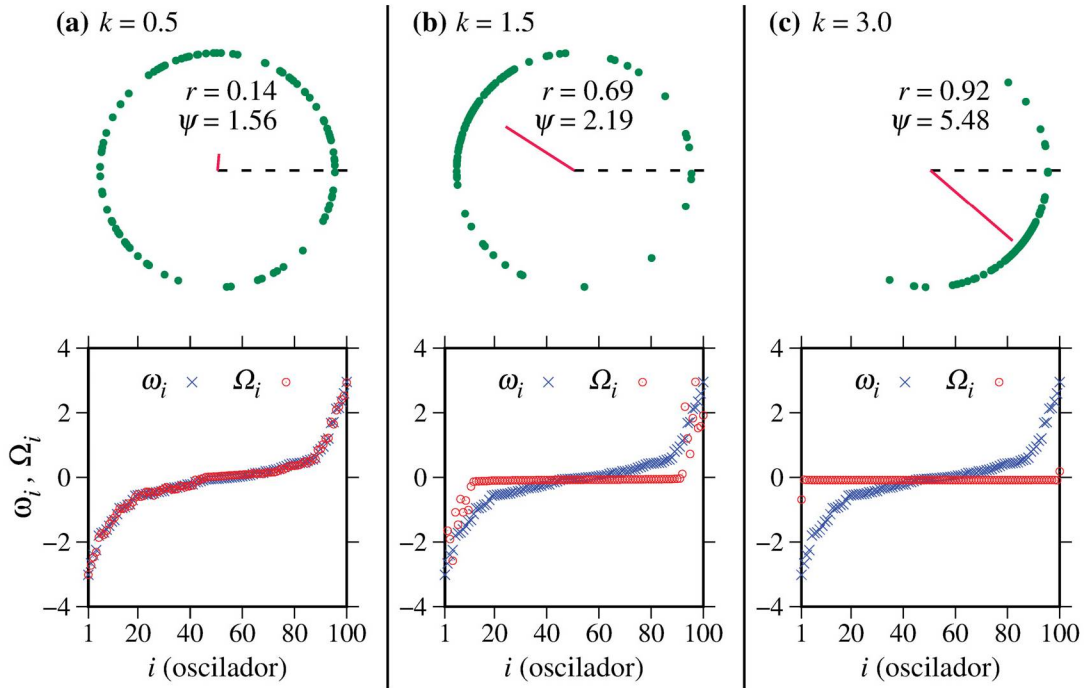


Figura 3.6 - Representação esquemática da sincronização de fase (verde), parâmetro de ordem de Kuramoto (magenta) e frequência de oscilação para um conjunto de osciladores acoplados (vermelho). A figura (a) Mostra o caso onde os osciladores estão totalmente dessincronizados. Em (b) observa-se uma sincronização de fase parcial através do agrupamento de alguns osciladores. Finalmente em (c) temos o caso da sincronização total dos osciladores.

Como podemos ver na parte inferior da Fig. 3.6, o modelo de Kuramoto está intimamente relacionado com a frequência com que os osciladores movem-se em torno de sua trajetória circular. A importância do conhecimento desta frequência deve-se ao fato de que se os osciladores não apresentarem sincronia entre si, não há a possibilidade de medir o efeito de sincronização.

Para o caso em que $K = 0.5$, a frequência dos osciladores acoplados segue a mesma curva da frequência natural (vermelho) de oscilação ω_i . Quando $K = 1.5$ nota-se que a maioria dos osciladores apresentam basicamente a mesma frequência, de modo que $\omega_i - \omega_j \approx 0$, ou seja, quase todos osciladores apresentam frequência próximas a zero. Quando $K = 3.0$, não há diferença na frequência para todos os osciladores, o que corrobora os valores do parâmetro de ordem apresentados na parte superior da Fig. 3.6.

Podemos observar dois comportamentos bem definidos no que diz respeito ao movimento dos osciladores. Os osciladores são ditos travados quando suas fases evoluem de forma coerente seguindo uma frequência ω bem definida. Os osciladores que estão à deriva correspondem ao caso onde os osciladores movem-se de maneira irregular no círculo unitário [52]. À medida que a intensidade de acoplamento aumenta, a quantidade de osciladores de deriva diminui até que todos os osciladores se tornem osciladores travados, conforme figura 3.6.

Embora o modelo de Kuramoto tenha sido desenvolvido para medir a sincronização em um conjunto de osciladores que realizam suas atividades em tempo contínuo, podemos adaptá-lo para avaliar a sincronização em uma rede de mapas acoplados. Esta modificação é possível substituindo θ_j da Eq. 3.21 pela fase de disparos dos neurônios $\varphi_n(i)$, mostrada na Eq. 3.14.

No que diz respeito à simulação da rede neuronal proposta nesta pesquisa, o parâmetro de ordem não pode ser calculado analiticamente, sendo possível apenas uma aproximação numérica. Deste modo, o parâmetro de ordem será representado por

$$R_n = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{i\varphi_n^{(j)}},$$

entretanto, apresentaremos nossos resultados para a média temporal do parâmetro de ordem de Kuramoto, que será calculado como

$$R_m = \frac{1}{(n_f - n_i + 1)} \sum_{n=n_0}^{n_f} R_n,$$

em que R_n e R_m são o parâmetro de ordem e média temporal do parâmetro de ordem de Kuramoto [12, 13, 35, 66].

Método: construção e descrição matemática do modelo de rede de redes

O termo redes complexas pode ser empregado para vários sistemas que apresentem um grande número de elementos e alta interação entre si, geralmente evoluindo no tempo. As conexões entre diferentes neurônios formam um tipo de rede complexa, seja pela grande quantidade de neurônios distribuídos no córtex ou pela arquitetura de suas conexões. Notoriamente, faz-se muito sentido considerar a estrutura cerebral como uma rede agrupada, ou seja, uma rede formada pela interação com vários outros grupos de redes [76]. No nosso caso, os grupos são as próprias sub-redes, e os neurônios em uma dada sub-rede podem ser conectados com outros neurônios no mesmo ou em grupo diferentes.

Intuitivamente, pode-se pensar que o modelo mais simples para representar a arquitetura das conexões neurais seja uma rede de redes [24]. O modelo de rede de redes será construído sob uma estrutura de conexões estabelecidos entre pares de neurônios e diferentes regiões corticais. No primeiro nível, a sub-rede poderá assumir qualquer topologia seja ela aleatória, mundo pequeno ou livre de escala, e cada uma destas sub-redes representa uma região cortical. O segundo nível considera conectomas (mapa de conexão neural) distintos que serão apresentados no decorrer deste capítulo, sendo dois do tipo humano e outro do gato [34]. Além disso, a matriz extraída destes conectomas será responsável por estabelecer as conexões corticocorticais, ou seja, entre as diferentes sub-redes.

O processo da criação do modelo de rede de redes² pode parecer um pouco complicado à primeira vista. Entretanto, utilizaremos um artifício para exemplificá-lo através de uma rede com poucos neurônios e poucas conexões. A partir disso, estendê-lo-emos, a um modelo cuja complexidade das conexões e o número de neurônios serão maiores.

² Toda vez que mencionado, o termo rede de redes pode ser substituído por rede global.

4.1 Arquitetura das conexões

Considere uma rede com N nós, a Fig. 4.1 ilustra o procedimento para construção de uma rede do córtex cerebral, bem como a construção sua matriz de conectividade. O lado esquerdo da figura 4.1 mostra um sistema com quatro redes, nomeadas Reg.1, Reg.2, Reg.3 e Reg.4. Para este modelo, cada uma das quatro redes, será uma região cortical. Podemos notar que algumas regiões corticais possuem conexões com as outras regiões, por exemplo: a rede Reg.1 possui conexões com as rede Reg.2 e Reg.3, e a rede Reg.2 com as redes Reg.3 e Reg.4.

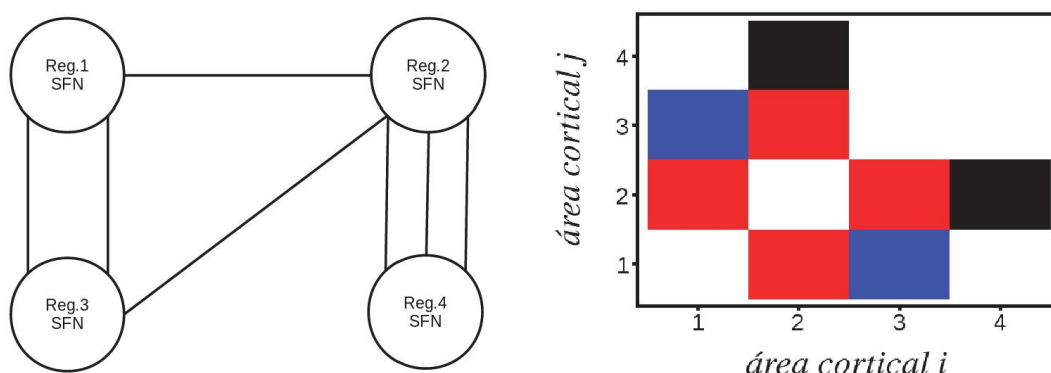


Figura 4.1 - As quatro regiões representam diferentes regiões corticais que podem ou não compartilhar ligações entre si (esquerda). À direita temos a matriz adjacência, ou matriz de conectividade, que representa as conexões estabelecidas entre as redes. O peso representa quantidade de conexões atribuídas a cada região, conforme as cores na matriz: 0 (branco), 1 (vermelho), 2 (azul) e 3 (preto) conexões.

As conexões poderão ser estabelecidas com os diferentes neurônios dentro de uma mesma rede, e também, entre as quatro regiões ilustradas no esquema. Considerando o caso mais simples das redes de redes, podemos dizer que as conexões estabelecidas entre neurônios na mesma rede é o primeiro nível de conexão, e o segundo nível, são as conexões estabelecidas entre os outros grupos de redes. Esta arquitetura de conexões pode ser representada em uma notação matricial. A matriz de conectividade obedecerá as regras de construção descritas no capítulo 2.

O lado esquerdo da figura 4.1 ilustra de forma muito básica, o esquema de construção em níveis. As diferentes regiões estão rotuladas por Reg.1, Reg.2, Reg.3 e Reg.4, e cada rede dentro desta região é uma rede que pode ter qualquer topologia. Além das conexões estabelecidas pelos neurônios dentro destas regiões (o que não está ilustrado na figura) existem as conexões estabelecidas pelas conexões “externas”. A matriz que identifica estas conexões pode ser vista do lado direito da figura 4.1.

Esta matriz de conectividade informa o número de conexões realizadas entre cada região cortical, levando também em consideração o peso associado a cada um delas. O *pixel* colorido na matriz representa a quantidade de conexão entre duas regiões corticais

distintas, dadas pelo peso: 0, 1, 2 e 3 que correspondem, respectivamente a branco, vermelho, azul e preto. Note que a matriz resultante é uma matriz simétrica, o que significa que as conexões das redes 1 com a 2, por exemplo, serão consideradas tanto na “ida quanto na volta”, e, como as regiões corticais não estabelecem auto-conexões, os elementos da diagonal são nulos.

4.1.1 Matriz de conectividade das sub-redes

Decidimos começar nossos estudos para um modelo em que cada sub-rede seja do tipo livre de escala, gerada a partir do procedimento de Barabási-Albert. Neste modelo novos nós tendem a conectar-se a um nó já existente, com um maior número de conexões. Este mecanismo de construção concede à as redes livre de escala, duas características importantes: crescimento e ligações preferenciais, a última destas é o que dá origem aos *hubs* que são os nós mais conectados da rede [47].

Para o crescimento da rede, a cada passo de tempo um novo nó se conectará à rede com uma probabilidade

$$\Pi = \frac{k_i}{\sum_j k_j},$$

até que a rede atinja o tamanho desejado. Em que k_i é o grau do nó i e a soma no denominador, realizada sobre todos os nós j já existentes na rede, é a normalização da probabilidade. Consideramos, para este trabalho, uma rede livre de escala com 200 neurônios. As redes livre escala serão construídas dentro de um outro grupo de conexões que considera a matriz adjacência dos conectomas. As conexões das sub-redes representarão as conexões internas do modelo, ou seja, o primeiro nível. Estas conexões também podem ser representadas de forma matricial [27].

Uma vez estabelecida a quantidade de neurônios e a topologia para cada sub-rede podemos mostrar o esquema do modelo real da construção da rede de redes, através da Fig. 4.2. Cada circunferência (esquerda) representa uma região cortical (sub-rede), que estão acopladas por conexões químicas, representadas pelas setas verdes tracejadas. Como exemplo, utilizamos a quantidade de regiões corticais presente no conectoma A, que será explicado na próxima subseção. Cada uma das sub-rede possui 78 regiões corticais, conectadas ao pares conforme o peso atribuído a cada elemento da matriz [41].

As regiões corticais são compostas por 200 neurônios, construídas sob a topologia de Barabási-Albert, que pode ser vista à direita da Fig. 4.2.

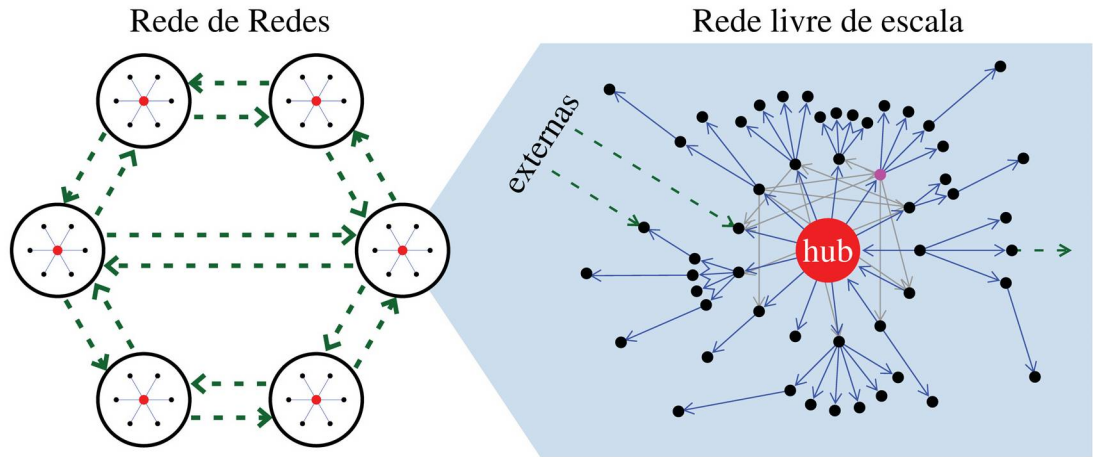


Figura 4.2 - Esquema simplificado do modelo de rede de redes para seis sub-redes (esquerda). Conexões químicas (setas tracejadas em verde) foram estabelecidas entre as sub-redes conforme a matriz de adjacência. À direita, ilustramos as regiões corticais como redes livre de escala. Algumas conexões foram omitidas para maior legibilidade da figura. Cada vértice (círculo) representa um neurônio. Destaca-se o hub (círculo vermelho), o hub secundário (círculo magenta) e as conexões com outras sub-redes (linhas tracejadas em verde). Todas as conexões são químicas, ou seja, direcionais (setas em azul ou cinza).

Assim como as conexões externas, as internas em cada sub-rede (setas azuis e cinzas) também são do tipo químicas. O modelo de rede livre de escala apresenta um *hub* principal (círculo vermelho), onde se encontra a maior quantidade das conexões, e um ou mais *hubs* secundários (círculo magenta), cuja quantidade de conexões será sempre menor do que a do *hub* principal.

A quantidade de sub-redes construídas depende do tamanho da matriz extraída do conectoma. Como para exemplificação estamos a considerar o conectoma A, a matriz de conectividade será 78 regiões corticais, logo, construiremos 78 sub-redes de acordo com o método de Barabási-Albert, em que cada uma possui 200 neurônios. A rede construída é direcionada, então, configuramos que cada neurônio deverá ter no mínimo duas conexões: uma de entrada e outra de saída. A matriz abaixo ilustra o esquema da construção do modelo de rede de redes, sob a representação de uma matriz de matrizes:

$$\begin{bmatrix} \underbrace{\begin{bmatrix} MCI^1 \\ (200 \times 200) \end{bmatrix}} & \underbrace{\begin{bmatrix} MCE \\ (1 \text{ com } 2) \end{bmatrix}} & \dots & \underbrace{\begin{bmatrix} MCE \\ (1 \text{ com } 78) \end{bmatrix}} \\ \underbrace{\begin{bmatrix} MCE \\ (2 \text{ com } 1) \end{bmatrix}} & \underbrace{\begin{bmatrix} MCI^2 \\ (200 \times 200) \end{bmatrix}} & \dots & \underbrace{\begin{bmatrix} MCE \\ (2 \text{ com } 78) \end{bmatrix}} \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ \underbrace{\begin{bmatrix} MCE \\ (78 \text{ com } 1) \end{bmatrix}} & \underbrace{\begin{bmatrix} MCE \\ (78 \text{ com } 2) \end{bmatrix}} & \dots & \underbrace{\begin{bmatrix} MCI^{78} \\ (200 \times 200) \end{bmatrix}} \end{bmatrix}_{78 \times 78}$$

As matrizes mostradas em azul, que ocupam a diagonal principal, geram as sub-redes do tipo livre de escala. Estas conexões estão inseridas dentro da matriz de conectividade externa, isto é, a matriz extraída do conectoma A. É importante ressaltar, que

para o caso das sub-redes, as informações das conexões internas serão realizadas com peso unitário e sorteadas, ao acaso, com chance de 50% de estabelecerem conexões de entrada ou saída.

4.2 Matriz de conectividade: representação de diferentes conectomas

O termo conectoma foi sugerido por Sporns e Hagmann para se referir a um mapa de conexões neurais, que considera todas as conexões dentro do sistema nervoso [77, 78]. Estes mapas podem variar em escala, de um mapa detalhado do conjunto completo de neurônios e sinapses dentro de parte ou de todo o sistema nervoso de um organismo, a uma descrição em grande escala da conectividade funcional e estrutural entre todas as áreas corticais e estruturas subcorticais.

Algumas doenças neurodegenerativas são a causa da morte de neurônios em determinadas regiões do córtex cerebral [20–22]. Os danos causados por essas doenças podem ser quantificados por meio de técnicas de imagem aplicadas na porção da região cerebral afetada. Para verificar a diferença entre um cérebro humano saudável e um que apresenta Alzheimer, Lo *et al*, aplicaram técnicas de imagens de tensor de difusão (*Diffusion Tensor Imagin*) para caracterizar as mudanças microestruturais ocorridas em certos pacientes [41]. Nesta matriz, que nos referiremos como conectoma A, foram guardadas informações sobre as conexões entre diferentes regiões corticais.

A outra matriz de conectividade, ao qual nos referiremos como conectoma B, foi extraída dos dados de conectoma Humano fornecidos pelo *PIT Bioinformatics Group*, disponível em <https://braingraph.org/cms/human/> [42–44]. A necessidade de utilizar outra base de dados, baseado no córtex cerebral humano para a construção do modelo de rede de redes, é verificar o domínio de validade dos resultados apresentados nesta tese.

4.2.1 Conectoma A

No trabalho de Lo *et al* [41] o procedimento utilizado para a construção da rede neuronal, consistiu em dividir o córtex cerebral em 78 regiões, 39 regiões para cada hemisfério, com uso de uma técnica conhecida como *automated anatomical labeling* ou rotulagem anatômica automatizada. Para determinar as conexões das redes do córtex cerebral, foram utilizadas técnicas de imagem por tensor de difusão, criando assim, as matrizes da estrutura de conexões entre as regiões do córtex e adicionando um peso às matrizes de acordo com o quantidade de fibras de cada uma das 78 áreas consideradas [41].

Um nó nesta rede é definido se houver pelo menos três fibras conectadas atribuídas a uma área cortical. A Fig. 4.3 ilustra a matriz de conectividade ponderada, os peso de

cada nó são atribuídos como: 0 (branco), 1 (magenta), 2 (ciano) e 3 (laranja), representando nenhuma conexão (ou desconhecida), conexões esparsas, intermediárias e densas, respectivamente.

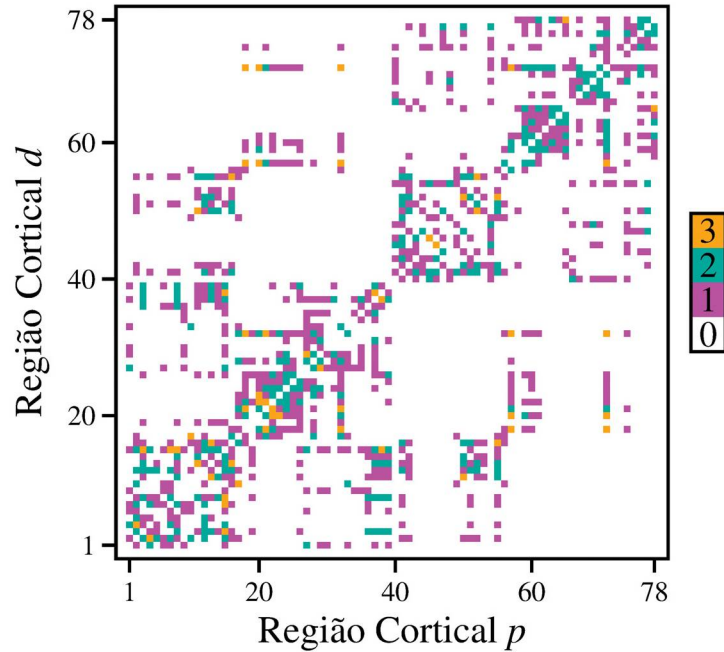


Figura 4.3 - Representação da matriz de conectividade para humanos saudáveis, dividida em 78 regiões corticais. Os pesos são atribuídos como a seguir: 0 (branco); 1 (magenta); 2 (ciano); 3 (alaranjado). O que corresponde a falta de conexão (ou não identificadas), conexões esparsas, intermediárias e densas, respectivamente.

Os pesos indicados pelas cores na Fig. 4.3 representam o número de conexões atribuídas aleatoriamente entre as regiões corticais. Os pesos 1, 2 ou 3 atribuem 50, 100 ou 150 conexões entre neurônios de diferentes áreas corticais, respectivamente.

4.2.2 Conectoma B

Esta matriz de conectividade foi obtida a partir dos conectomas gerados por imagens de ressonância magnética, pelo Projeto Conectoma Humano [42–44]. Os autores computaram os conectomas estrutural humanos em cinco resoluções diferentes divididas em 83, 129, 234, 463 e 1015 regiões corticais com pesos distintos. Para a construção da matriz utilizada nesta seção, escolhemos a que possui 83 regiões corticais.

A matriz utilizada possui um conjunto de análise em 1064 conectomas. O tratamento para a atribuição dos pesos da matriz foram obtidos de acordo com a quantidade de cérebros escolhidos para a construção da matriz de conectividade, dos 1064 cérebros, escolhemos 20 para fazer a atribuição dos pesos. De posse das informações das 20 matrizes, geramos uma única matriz composta pela média das fibras que conectam as regiões corticais. Após este processo, calculamos a mediana da média da quantidade de fibras, e utilizamos este valor para definir os pesos da matriz:

- 0— sem conexão;
- 1— até metade da mediana;
- 2— de metade da mediana até $3/2$;
- 3— a partir de $3/2$.

A construção da matriz de conectividade, resultante dos dados extraídos acima, está ilustrada na Fig. 4.4. As cores de cada elemento na matriz indicam o peso das conexões: 0— branco, 1— verde, 2— cor de rosa e 3— amarelo. Os pesos na matriz humana do conectoma B, também indicam o grau de intensidade das conexões: 0, 1, 2 e 3 indicam sem conexão, ou desconhecida, esparsas, intermediárias e densas, respectivamente.

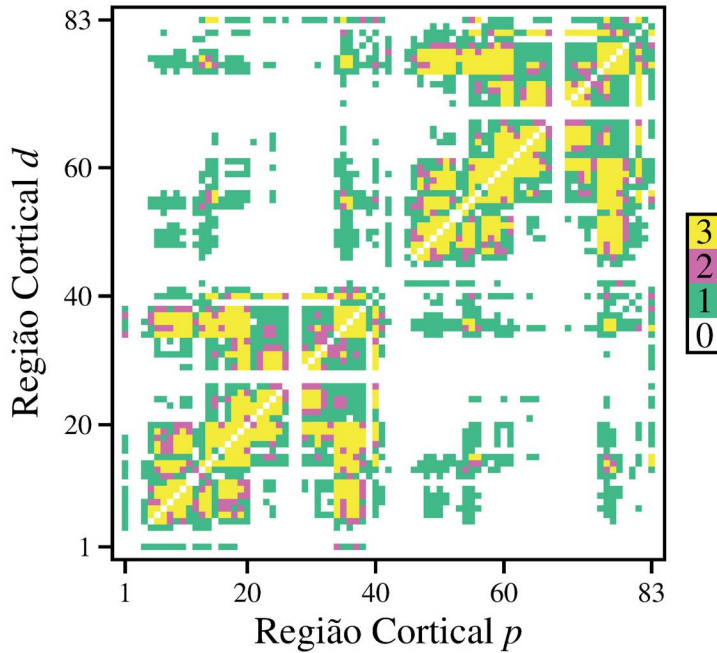


Figura 4.4 - Matriz de conectividade Humana extraída de conectomas gerados a partir de exames de ressonância magnética, obtidos do Projeto Conectoma Humano [42]. A quantidade de conexões é atribuída de acordo com os pesos 0, 1, 2 e 3, que correspondem respectivamente: sem conexões (branco), 50 (verde), 100 (cor de rosa) e 150 (amarelo) conexões entre as regiões corticais.

É bom deixar claro que não podemos fazer uma comparação direta dos resultados obtidos com os dados do grupo *PIT* com os fornecidos por Lo *et al* [41], dado que o número de regiões corticais é diferente. Entretanto, analisaremos as similaridades que surgem em ambos os casos.

4.2.3 Conectoma do Gato

Diferente das duas matrizes apresentadas anteriormente, a matriz considerada nesta seção analisa o conectoma de outro mamífero, mas, que possui características cognitivas

bem diferente dos seres humanos, esta é a matriz de conectividade do gato. A matriz foi construída através de informações obtidas por experimentos de rastreamento do trato neuroanatômico, coletados e organizados por Scannell *et al* [30,31,79].

Para construir a matriz, o córtex do gato foi dividido em quatro áreas cognitivas distintas: visual, somato-motor, auditiva e frontolímbica, conectadas entre si por fibras axonais. A quantidade de regiões corticais presente dentro das quatro áreas principais, em que foi dividido o córtex, foram sub-divididas como a seguir: região visual (18), auditiva (10), somato-motor (18) e frontolímbica (19), o que nos dá um total de 65 regiões corticais. A representação da matriz de conectividade do gato pode ser visualizada pela Fig. 4.5. Três pontos importantes para a atribuição ao peso da matriz foram considerados:

1. presença ou ausência de uma conexão;
2. intensidade ou densidade de onde havia informações disponíveis;
3. a origem e o término de uma conexão

A matriz ilustrada na Fig. 4.5 representa a matriz de conectividade do gato. As cores estão associadas ao peso que cada elemento da matriz recebe.

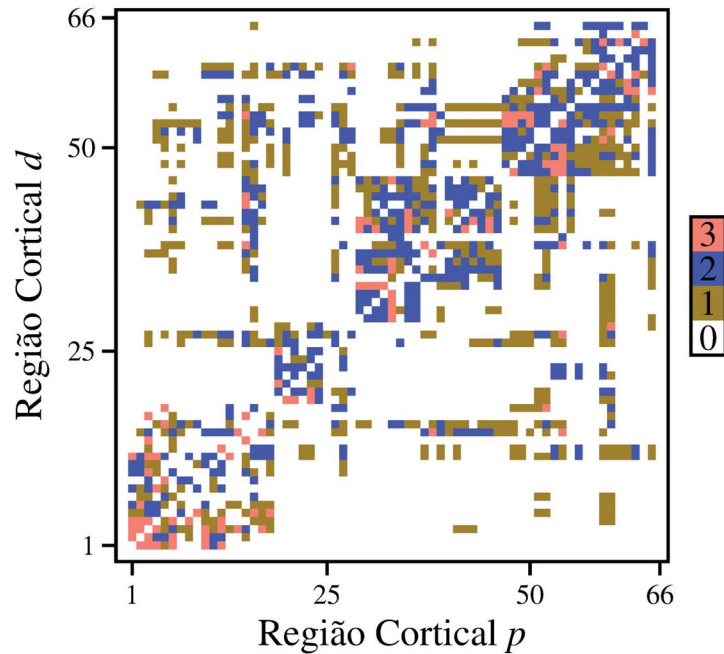


Figura 4.5 - Matriz de conectividade do córtex cerebral do gato representada de acordo com os pesos e escala de cores: branco representa a ausência de conexão (0), verde-oliva são conexões esparsas (1), azul são conexões moderadas e (2) e salmão são conexões densas (3). A quantidade de conexões entre diferentes regiões corticais são atribuídas de acordo com o mesmo método das matrizes anteriores.

Conexões que foram relatadas como densas ou fortes recebem peso 3; conexões fracas ou esparsas recebem peso 1; conexões de intensidade intermediária, ou para as

quais nenhuma informação de relevância estava disponível, foram tratadas com peso 2; por fim, à ausência de conexões é atribuído peso 0, que são representadas pelas cores salmão, verde-oliva, azul e branco, respectivamente. Assim como as outras duas matrizes consideradas, a do gato não considera auto-conexões entre as regiões corticais, o que pode ser observado pela linha em branco em sua diagonal.

É importante deixar claro o papel que estas três matrizes desempenham em nosso modelo de rede. A matriz de conectividade informa como neurônios distintos estão conectados a diferentes regiões corticais. Matematicamente, representaremos a matriz por meio da notação $W = W_{(i,p),(j,d)}$ em que os índices p, d indicam as regiões corticais e índices i, j denotam os neurônios dentro da região cortical [35]. As conexões entre as diferentes regiões corticais p e d são atribuídas pela seguinte regra: escolhemos, aleatoriamente, um neurônio i da sub-rede p e um neurônio j da sub-rede d , com a mesma probabilidade.

Tomemos como exemplo a Fig. 4.3, as regiões corticais $p = 40$ e $d = 2$ estão conectadas com peso 1 (magenta), e estabelecem 50 conexões entre neurônios, escolhidos aleatoriamente, que pertencem à estas sub-redes. Da mesma forma, as regiões corticais $p = 78$ e $d = 77$ estabelecem conexão com peso 2 (ciano), ou seja, existem 100 conexões entre os neurônios dessas sub-redes. Este mesmo procedimento de atribuição de conexões devido ao peso, é válido para as três matrizes apresentadas nesta seção.

4.3 O modelo matemático

A dinâmica do modelo proposto será avaliada através do mapa de Rulkov. O termo de acoplamento está inserido na variável x_{n+1} do mapa, que está relacionada ao padrão de rajada de disparos [27, 35]. O mapa acoplado será representado como:

$$x_{n+1}^{(i,p)} = f(x, y)^{(i,p)} + A_q^{(i,p)}$$

$$y_{n+1}^{(i,p)} = y^{(i,p)} - \sigma(x^{(i,p)} - \rho).$$

A dinâmica relativa à variável lenta do mapa, em nada sofre alteração. Contudo, é importante notar que nela também foram inseridos os índices que identificam o neurônio i a uma dada região cortical p .

Como fora dito, o termo de acoplamento leva em consideração o processo de transmissão de sinais por meio das sinapses químicas, representado por A_q . Este termo de acoplamento é composto por vários outros necessários para a atividade neuronal na rede, como por exemplo, a função de ativação, o potencial neuronal e a matriz de conectividade.

A representação matemática de A_q assumirá a forma

$$A_q^{(i,p)}(\text{Rede}) = \varepsilon_q C^{(i,p)} \sum_{d=1}^N \sum_{j=1}^M W_{(j,d)}^{(i,p)} H(x_n^{(j,d)} - \theta)(x_n^{(i,p)} - V_{(j,d)}^{(i,p)}). \quad (4.1)$$

Os termos apresentados na Eq. 4.1 podem ser descritos conforme segue: ε_q é instensidade do acoplamento devido às sinapses químicas, seu valor poderá variar ou ser mantido fixo na rede. O termo $C^{(i,p)}$ é necessário para garantir a normalização da rede em relação a quantidade de conexões. O somatório em N e M referem-se, respectivamente, à quantidade de sub-redes e a quantidade de neurônios em cada uma das sub-rede. A função de ativação neuronal escolhida será a *Heaviside* que está representada por H . A arquitetura de conexões será dada pela matriz $W_{(j,d)}^{(i,p)}$, aqui, a matriz W é o elemento com o peso da conexão na matriz de conexão humana. Finalmente, o potencial $V_{(j,d)}^{(i,p)}$ determinará se a conexão estabelecida entre diferentes neurônios, ou regiões corticais, serão de natureza excitatória ou inibitória, e, θ é um limiar que assume o mesmo valor para todos os neurônios.

Devido ao fato de que as sub-redes são do tipo livre de escala e também por termos uma grande quantidade de conexões, torna-se necessário discutir a inserção da constante de normalização. Esta, será igual ao inverso multiplicativo da quantidade de conexões, conforme mostrado em

$$C^{(i,p)} = \frac{1}{Q_{\text{quim}}^{(i,p)}}, \quad (4.2)$$

em que $Q_q^{(i,p)}$ representa a quantidade de conexões químicas estabelecidas na rede, que é dada por:

$$Q_q^{(i,p)} = \sum_{d=1}^N \sum_{j=1}^M H(W_{(j,d)}^{(i,p)}). \quad (4.3)$$

Note que o termo Q_q na Eq. 4.3, depende diretamente da quantidade de conexões estabelecidas pela matriz de conectividade humana.

Outro termo de grande importância na Eq. 4.1 é a soma sobre as sub-redes e a soma realizada sobre os neurônios. Representaremos essa soma dupla por

$$S_n^{(i,p)} = \sum_{d=1}^N \sum_{j=1}^M W_{(j,d)}^{(i,p)} H(x_n^{(j,d)} - \theta)(x_n^{(i,p)} - V_{(j,d)}^{(i,p)}). \quad (4.4)$$

Podemos reescrever Eq. 4.4 na forma representada pela Eq. 4.5, separando os termos relativos a cada tipo de conexão. Desta forma podemos ver, de forma isolada, a parte que corresponde à matriz de conexões externas e a parte que corresponde à matriz de

conexões internas, ou seja, as conexões dos neurônios nas sub-redes.

$$S_n^{(i,p)} = \underbrace{\sum_{d=1}^N \sum_{j=1}^M}_{d \neq p} W_{(j,d)}^{(i,p)} H(x_n^{(j,d)} - \theta)(x_n^{(i,p)} - V_{(j,d)}^{(i,p)}) + \sum_{j=1}^M W_{(j,p)}^{(i,p)} H(x_n^{(j,p)} - \theta)(x_n^{(i,p)} - V_{(j,p)}^{(i,p)}). \quad (4.5)$$

A Eq. 4.5 será dividida em duas partes: o primeiro termo está relacionado apenas com as conexões externas, sendo as matrizes $W_{(j,d)}^{(i,p)}$ as que estão fora da diagonal principal da matriz de conectividade humana. O segundo termo é referente apenas às conexões internas em cada sub-rede $W_{(.,d)}^{(i,p)}$, ou seja, é uma matriz na diagonal principal da matriz de conectividade humana. Vale a pena ressaltar que no modelo matemático proposto, $W_{(i,p)}^{(i,p)} = 0$, pois não consideramos o caso de auto-conexões químicas.

De volta à Eq. 4.3, pode-se também explicitar a soma dupla que aparece nesta equação. De forma que possamos escrever:

$$Q_{quim}^{(i,p)} = \sum_{d=1}^N \sum_{j=1}^M H(W_{(j,d)}^{(i,p)})$$

$$Q_{quim}^{(i,p)} = \underbrace{\sum_{d=1}^N \sum_{j=1}^M}_{d \neq p} H(W_{(j,d)}^{(i,p)}) + \sum_{j=1}^M H(W_{(j,p)}^{(i,p)})$$

Novamente, a equação resultante pode ser separada em termos que correspondem as quantidades de conexões internas e externas: o primeiro termo é a quantidade de conexões químicas externas que entram no neurônio (i,p) . O segundo termo é a quantidade de conexões químicas internas que entram no mesmo. Como sabemos:

$$W_{(j,p)}^{(i,p)} = \begin{cases} 0 \\ 1, \end{cases}$$

o que nos permite eliminar *heaviside* no segundo termo:

$$\sum_{j=1}^M H(W_{(j,p)}^{(i,p)}) = \sum_{j=1}^M W_{(j,p)}.$$

de forma a obtermos,

$$Q_{quim}^{(i,p)} = \sum_{d=1}^N \sum_{j=1}^M H(W_{(j,d)}^{(i,p)}) + \sum_{j=1}^M W_{(j,p)}.$$

Em que se define:

$$Q_{ext}^{(i,p)} = \sum_{d=1}^N \sum_{j=1}^M \underbrace{H(W_{(j,d)}^{(i,p)})}_{d \neq p} \quad \text{e} \quad Q_{int}^{(i,p)} = \sum_{j=1}^M W_{(j,d)} \quad (4.6)$$

Portanto, a constante de normalização apresentada na Eq. 4.1 deve levar em consideração a quantidade de conexões que entram e saem de um determinado neurônio.

$$C^{(i,p)} = \frac{1}{Q_{ext}^{(i,p)} + Q_{int}^{(i,p)}}.$$

Isso se dá devido ao fato de que a rede é construída sob a condição de que cada neurônio deve ter pelo menos duas conexões: uma de entrada e outra de saída.

4.4 Supressão de sincronização

O objetivo desta seção é apresentar a técnica empregada para o estudo da supressão de sincronização no nosso modelo de redes neuronais. Na introdução deste trabalho, vimos que a sincronização neuronal, em alguns casos, pode estar relacionada a um mal funcionamento das nossas funções motoras, acarretando em doenças neurodegenerativas, tais como, Mal de Parkinson, epilepsia e tremores essenciais [19, 20, 28].

Atualmente algumas técnicas têm sido amplamente utilizadas com o intuito de diminuir os ritmos anormais de atividades cerebrais devido a sincronização. Uma das técnicas mais avançadas é conhecida como *Deep Brain Stimulation* ou estimulação cerebral profunda [39]. A técnica de estimulação cerebral profunda é realizada através é um procedimento pouco invasivo, e de baixo risco, que consiste em implantar eletrodos em determinadas regiões do cérebro. Esses eletrodos produzem impulsos elétricos que regulam os impulsos anormais, ou afetam certas células e substâncias químicas dentro do cérebro [39, 40]. A quantidade do estímulo aplicado é controlado por um dispositivo colocado sob a pele na parte superior do tórax. Outro método, muito mais invasivo, é realizado através de intervenções cirúrgicas para a remoção da área danificada do cérebro.

Dentro deste contexto, pretendemos empregar uma técnica matemática conhecida como *time delay feedback*, que se assemelha a aplicação do sinal externo advindo da técnica de estimulação cerebral profunda, como uma ferramenta de supressão da sincronização excessiva dos ritmos neurais.

4.4.1 Retroalimentação com atraso temporal: *Time Delayed Feedback*

Avaliar a supressão da sincronização, em dinâmica neuronal, é essencial dada a associação que existe entre alta sincronização e doenças neurodegenerativas. Desta forma, encontrar um método capaz de destruir ou diminuir a sincronização dos *burst* é crucial para que os ritmos neurais voltem a apresentar um comportamento individual. Quando tratamos de supressão de sincronização, duas técnicas são amplamente mais utilizadas: a aplicação de um sinal de controle na forma de uma função harmônica e periódica ou o uso da técnica de *feedback*.

Em alguns trabalhos um controle do tipo $d \sin(\omega n)$ foi utilizado como sinal externo para destruir a sincronização neuronal. Este controle é sempre inserido na variável responsável pelo comportamento de rajada de disparos. A perturbação do tipo harmônica do tipo \sin , utiliza a amplitude d , e a frequência ω como parâmetro de controle. A aplicação deste sinal externo à rede, reduz a sincronização em um nível significativo. Ou seja, a aplicação de um sinal externo com alta frequência é capaz de destruir o estado de *bursting* sincronizado que existia antes da aplicação do sinal. Contudo, a utilidade deste controle é limitado pelas grandes amplitudes necessárias, ou, pelo grande quantidade de neurônios que precisam ser perturbados para produzir tal efeito. Neste sentido, apresentaremos outra técnica para avaliar os efeitos da supressão da sincronização.

Um método bastante utilizado para estabilizar órbitas periódicas instáveis em atratores caóticos, é baseado na aplicação de perturbação de *feedback* proporcional ao desvio do estado atual do sistema em relação ao seu estado em um período no passado, de modo que o sinal de controle desapareça quando a estabilização da órbita for atingida [80]. Este método utiliza um sinal de controle obtido da diferença entre o estado atual do sistema e o estado do sistema atrasado por um período da órbitas periódicas instáveis. Alternativamente, o método *delayed feedback control* é referido como um método de autossincronização com atraso temporal, uma vez que a estabilização da órbita alvo se manifesta como uma sincronização do estado atual do sistema com seu estado atrasado [81].

O mesmo método, com pequenas modificações, pode ser empregado para suprimir a sincronização de uma rede neuronal. Para medir a supressão da sincronização, precisamos monitorar o campo médio e ajustar a amplitude do sinal externo para o efeito desejado, o que também inclui um atraso de tempo devido a necessidade de calcular o campo médio em tempo real. Isso pode ser incluído por meio de um sinal de *feedback* $\mathcal{F}(p, \tau)$, a ser aplicado à região cortical p com um tempo de atraso τ [82]. O termo de campo médio será introduzido na variável x_{n+1} do mapa de Rulkov

$$x_{n+1}^{(i,p)} = f(x_n^{(i,p)}, y_n^{(i,p)}) + \varepsilon_q C^{(i,p)} \sum_{d=1}^N \sum_{j=1}^M W_{(j,d)}^{(i,p)} H(x_n^{(j,d)} - \theta) (x_n^{(i,p)} - V_{(j,d)}^{(i,p)}) + \varepsilon_F \mathcal{F}_n(p, \tau), \quad (4.7)$$

em que ε_F é a intensidade do sinal de *feedback* e τ é o tempo de atraso. O termo de campo médio com atraso para a região cortical p , é a média do potencial de membrana da rede para cada neurônio na região cortical considerada

$$\mathcal{F}_n(p, \tau) = \frac{1}{M} \sum_{d=1}^M x_{n-\tau}^{(d,p)}, \quad (4.8)$$

com M sendo a quantidade total de neurônios.

O cálculo do fator de supressão, S , que avalia a eficiência da estratégia aplicada, é dado pela Eq. 4.9:

$$S = \sqrt{\frac{\text{Var}(\mathcal{F})}{\text{Var}(\mathcal{F}(p, \tau))}}, \quad (4.9)$$

S é a supressão, \mathcal{F} o campo médio na ausência da entrada do controle de *feedback* e $\text{Var}(\)$ é a variância, definida como $\text{Var} = \langle x_n \rangle - x_n^2$.

Se a sub-rede não perturbada pelo controle p for sincronizada em um determinado momento, o campo médio atual $\mathcal{F}(p, \tau = 0)$ será igual a evolução de x_{n+1} para cada neurônio, que é caracterizada por uma grande oscilação da amplitude e com uma variância relativamente grande $\text{Var}(\mathcal{F}(p, \tau = 0))$. De forma oposta, se a sub-rede estiver completamente dessincronizada, o campo médio terá uma flutuação de baixa amplitude em torno de zero, ou seja, uma variância baixa [83]. Como o objetivo do procedimento de controle é reduzir o nível de sincronização, esperamos que, ao aplicar o termo de controle com amplitude ε_F , a variância do campo médio com controle seja a menor possível, por isso, para o modelo que estamos a utilizar, o sucesso do método de supressão será atingido quando a condição $S > 1$ for satisfeita.

Resultados

Este capítulo apresenta os resultados das aplicações dos métodos descritos no capítulo 4, em ordem de exposição. Inicialmente, os resultados estudados nesta tese são para um modelo de redes de redes com arquitetura de conexão interna que seguem uma construção do tipo livre de escala, conforme trabalho publicado em [27]. Entretanto, outras topologias de redes foram investigadas com o intuito de validar o modelo utilizado para a construção da rede. Apresentaremos a seguir, os resultados obtidos para a supressão de sincronização nas redes de mundo pequeno (Watts-Strogatz) e em redes aleatórias (Erdős-Rényi).

A dinâmica do modelo é descrita através do conjunto de equações que constituem o mapa de Rulkov ¹:

$$x_{n+1}^{(i,p)} = f(x_n^{(i,p)}, y_n^{(i,p)}) + \varepsilon_q C^{(i,p)} \sum_{d=1}^N \sum_{j=1}^M W_{(j,d)}^{(i,p)} H(x_n^{(j,d)} - \theta) (x_n^{(i,p)} - V_{(j,d)}^{(i,p)})$$

$$y_{n+1}^{(i,p)} = y^{(i,p)} - \sigma(x^{(i,p)} - \rho).$$

O acoplamento adicionado ao mapa é escrito em termos da intensidade de acoplamento químico $\varepsilon_q = (0.0, 0.2)$, da função *Heaviside* H e das matrizes de conexão: livre de escala e humana.

As sinapses químicas foram escolhidas para serem 25% inibitórias e 75% excitatórias [84]. Considerou-se $\sigma = 0.001$, $\rho = \theta = -1$, $M = 200$, $N = 78$, $V_s = 1$ para conexões excitatórias e $V_s = -0.5$ para conexões inibitórias. Os valores de α estão compreendidos uniformemente no intervalo $4.1 \leq \alpha \leq 4.3$. Todos os resultados apresentados nesta tese foram gerados considerando um transiente de 10^5 , e quando assumido constante, $\varepsilon_q = 0.2$.

¹ Este conjunto de equações foram previamente discutidos no Capítulo 4, contudo, optou-se por reescrevê-las aqui para tornar a leitura mais fluida.

5.1 Construção das sub-redes do tipo livre de escala

As redes do tipo livre de escala, geradas pelo método de Barabási-Albert, são responsáveis pelas conexões internas do modelo de rede de redes. A matriz considerada possui tamanho 78×78 , deste modo, foram geradas 78 sub-redes conforme método de Barabási-Albert, em que cada uma dessas sub-redes contém 200 neurônios. Conforme mostrado no Capítulo 2, as redes podem ser direcionadas ou não-direcionadas. O modelo em questão considera a interação dos neurônios por sinapses químicas, e, neste tipo de condução de sinal, a substância química é secretada do neurônio pré-sináptico para o pós-sináptico, ou seja, este tipo de sinapse acontece em uma direção específica [1]. Esta característica revela a necessidade de incluir conexões de entrada e saída nas sub-redes.

Durante o processo de crescimento as conexões internas do modelo de rede de redes, foram estabelecidas de acordo com a probabilidade livre de escala. Entretanto, a direção das conexões em cada sub-rede livre de escala foram atribuídas de forma aleatória e com a mesma probabilidade.

Anteriormente, vimos (Capítulo 2) que as redes livre de escala são caracterizadas por dois fatores importantes: o expoente da lei de potência (crescimento) e sua ligação preferencial, sendo este último, o responsável pelo surgimento de *hubs*. Para caracterizar uma rede como livre de escala, o expoente γ , deve estar no intervalo $2 \leq \gamma \leq 3$. A Fig. 5.1 mostra o ajuste dos expoentes das sub-redes geradas, conforme algoritmo de Barabási-Albert, para nosso modelo.

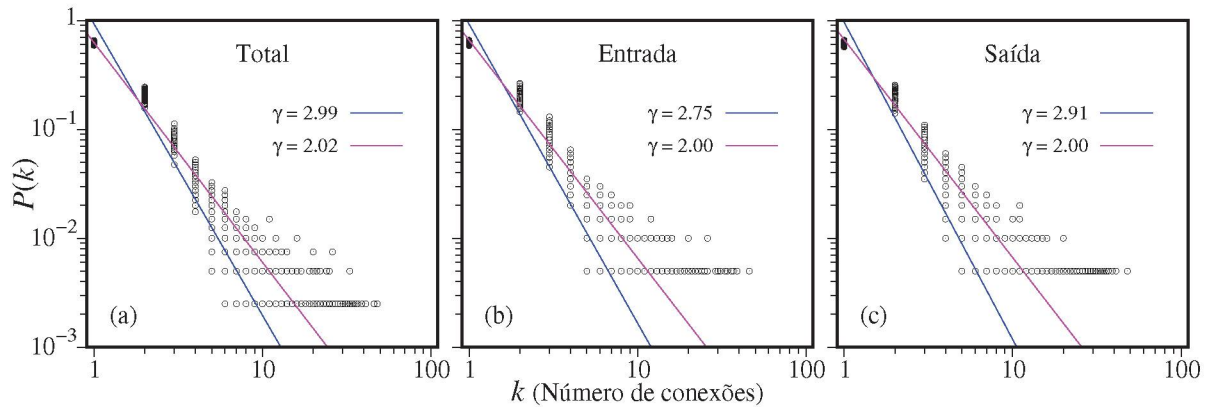


Figura 5.1 - Distribuição de grau $p(k)$ para as 78 sub-redes livre de escala. A figura mostra a forma característica de uma lei de potência visto pelo comportamento de cauda pesada conforme o grau k dos neurônios aumenta. O ajuste da lei de potência γ , é mostrado por seus valores máximo (azul) e mínimo (magenta) para todas as conexões (entrada+saída) (a), conexões de entrada (b) e conexões de saída (c).

As Figs.5.1(a)-(c) mostram aproximações numéricas para a probabilidade de distribuição de grau das redes livres de escala, com os valores dos ajustes (*fit*) máximo (azul) e mínimo (magenta) para os expoentes da lei de potência. Os expoentes da lei de potência foram calculados tomando a distribuição do grau de entrada k_{in} , saída k_{out} e da

distribuição geral $P(k_t) = P(k_{in} + k_{out})$.

A distribuição do grau para as conexões totais (entrada+saída) é ilustrada na Fig. 5.1(a). O valor máximo para o expoente é $\gamma = 2.99$ e o valor mínimo é $\gamma = 2.02$. O expoente da lei de potência para as conexões de entrada é mostrado na Fig. 5.1(b) e seus valores máximos e mínimos são $\gamma = 2.75$ e $\gamma = 2.00$, respectivamente. Como último caso, a Fig. 5.1(c) mostra o expoente da lei de potência das conexões de saída com $\gamma = 2.91$ e $\gamma = 2.00$, seus valores máximo e mínimo, respectivamente. Como podemos observar, os expoentes da lei de potência estão dentro do intervalo esperado para uma rede livre de escala, isto nos permite dizer que as 78 sub-redes criadas, apresentam tal arquitetura de conexão.

5.2 Sincronização de fase

Os resultados desta seção mostram a variação da magnitude do parâmetro de ordem R_m , para a rede de redes e as sub-redes, em função do coeficiente de acoplamento químico ε_q . Para nossos cálculos, consideramos um conjunto de quatro condições iniciais, escolhidas aleatoriamente, e repetimos este processo computacional para cada um desses conjuntos.

5.2.1 Parâmetro de ordem de Kuramoto

Inicialmente investigaremos a sincronização através do parâmetro de ordem de Kuramoto. Após a estabilização da sincronização, o parâmetro de ordem de Kuramoto foi calculado com um transiente de 10^5 iterações e valores de ε_q definido no intervalo de $(0, 0.2)$. Os efeitos da sincronização nas regiões corticais foram avaliados e podem ser visualizados pela Fig. 5.2. O parâmetro de ordem foi calculado apenas para algumas regiões corticais: 1, 25, 50 e 78.

A sincronização de fase apresenta um crescimento abrupto em torno de $\varepsilon_q = 0.02$ para todas as sub-redes consideradas na Fig. 5.2. Conforme o valor de ε_q aumenta, as regiões corticais tendem a aumentar sua sincronização. Como as conexões estabelecidas em cada rede é diferente, algumas delas tendem a ser mais sincronizadas que as outras. De acordo com a definição do parâmetro de ordem de Kuramoto, para $R_m = 1$ os neurônios estão totalmente sincronizados, e para $R_m = 0$ os neurônios estão dessincronizados. Quaisquer valores assumidos entre esses dois extremos representa uma sincronização parcial da rede, ou seja, o parâmetro de ordem estará no intervalo $0 < R_m < 1$.

Devemos observar a medida de sincronização na rede de redes e compará-la com a sincronização das regiões corticais. A Fig. 5.3(a) mostra a curva do parâmetro de ordem para a rede de rede (linha sólida preta). Notamos também que a curva de sincronização

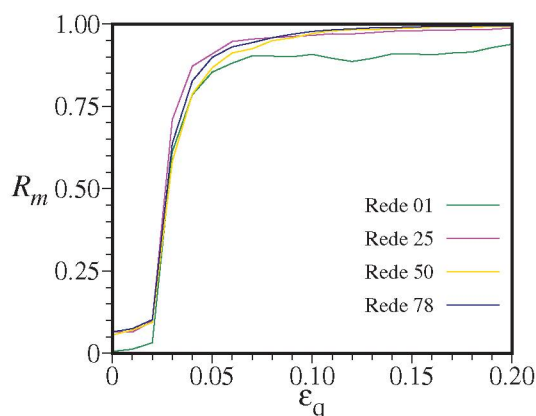


Figura 5.2 - Parâmetro de ordem médio de Kuramoto calculado em função da intensidade de acoplamento químico para as sub-redes: 1, 25, 50 e 78. De acordo com a figura, notamos que algumas redes atingem um maior valor da sincronização o que é um forte indicativo de que cada sub-rede atinge um grau diferente de sincronização.

da rede de redes apresenta o mesmo crescimento abrupto quando comparada apenas as sub-redes quando ε_q está dentro do intervalo (0.02, 0.03). Depois disso R_m apresenta pequenas flutuações até sua estabilização, atingindo seu valor máximo.

O cálculo de R_m para a rede de redes é realizado pela composição da sincronização das 78 sub-redes. Como a leitura do gráfico ficaria muito poluída se mostrássemos os resultados para todas as regiões corticais, escolhemos exibir os valores máximo e mínimo de R_m conforme o valor de ε_q . Estes valores estão indicados na Fig. 5.3(a) por curvas tracejadas magenta, para o valor mínimo, e verde escuro, para o valor máximo. Deste modo, espera-se que a curva tracejada magenta esteja próxima a curva preta para a rede de redes, fato que pode ser observado na Fig. 5.3(a).

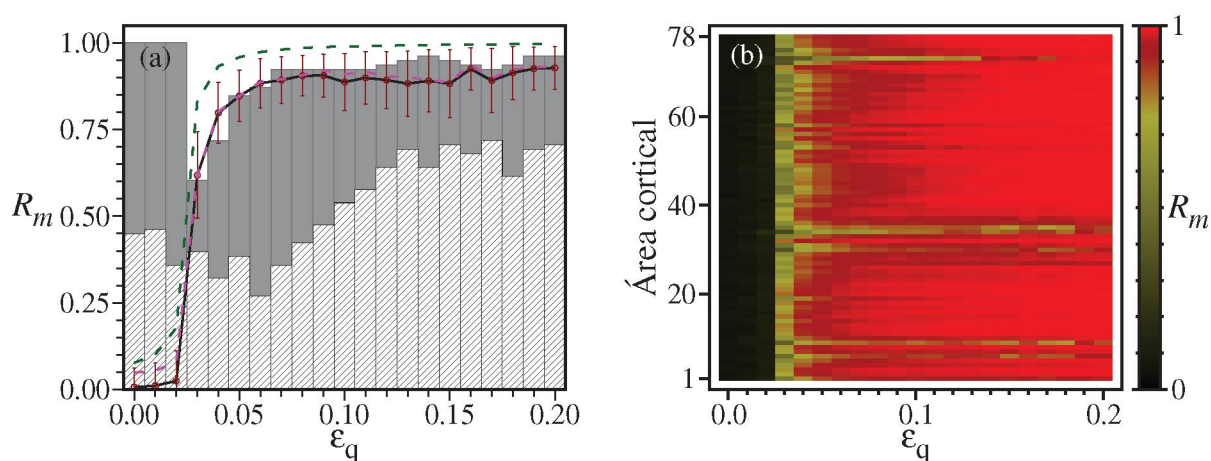


Figura 5.3 - Na Fig.(a), a curva preta representa o parâmetro de ordem R_m em função da intensidade de acoplamento químico. As curvas tracejadas delimitam os valores máximo (verde escuro) e mínimo (magenta) de R_m . As barras verticais cinza representam uma fração das sub-redes com valores de R_m maiores do que as da rede de redes. As barras verticais hachuradas representam a quantidade de sub-redes para as quais R_m está além de um desvio para mais ou para menos, σ , que está indicado pelas barras de erros em vermelho. A Fig.(b) mostra o parâmetro de ordem de Kuramoto (em escala de cores) para todas as 78 regiões corticais.

A quantidade de sub-redes cujo parâmetro de ordem de Kuramoto encontra-se entre as linhas tracejadas também é representada na Fig. 5.3(a), como uma fração do total de sub-redes pelas barras verticais cinza, para cada valor de ε_q . Uma fração significativa das sub-redes apresenta maior sincronização do que a composição de todas elas. Para valores de $\varepsilon_q < 0.02$, todas as sub-redes são mais sincronizadas do que a rede de redes (curva preta). Da mesma forma, para $\varepsilon_q > 0.06$, mais de 90% das sub-redes apresentam esta característica, o que indica que as sub-redes estão sincronizadas internamente, mas não estão sincronizadas entre si.

As barras verticais hachuradas na Fig. 5.3(a), representam a quantidade de sub-redes cujos valores de R_m estão além de um desvio, para mais ou para menos. O desvio será escrito na forma da Eq. 5.1, e será representado na Fig. 5.3(a) pelas barras de erro sob a curva de sincronização da rede de redes

$$\delta = \left[\frac{\sum_{i=1}^M (R_m - R_m^{(i)})}{M} \right]^{1/2}. \quad (5.1)$$

Ao comparar as barras de erro (vermelho) com as barras verticais hachuradas, vemos que o parâmetro de ordem das sub-redes $R_m(p)$ é sempre menor do que um desvio do parâmetro de ordem médio da rede de redes, R_m . Esse desvio ilustra a disparidade entre os graus de sincronização em cada sub-rede e na rede de redes. Grandes valores de desvio estão associados a sub-redes muito mais, ou muito menos, sincronizadas do que a composição de todas as redes. É importante notar que a magnitude do parâmetro de ordem médio R_m é, por definição, diferente da média do parâmetro de ordem $\bar{R} = (1/N) \sum_{p=1}^N R_m$. Deve-se notar ainda, que o valor do parâmetro de ordem da rede de redes R_m , é diferente dos valores na sub-rede $R_m(p)$.

A diferença entre os diferentes níveis de sincronização das sub-redes (regiões corticais) estão ilustradas na Fig. 5.3(b), que representa o parâmetro de ordem médio para todas as 78 áreas corticais em função de ε_q . O limiar de sincronização é $\varepsilon_q \approx 0.02$ para todas as áreas corticais. Entretanto, quando ε_q é suficientemente grande, quase todas as regiões corticais estão sincronizadas. Para valores intermediários de ε_q , o parâmetro de ordem de Kuramoto médio aumenta à medida que ε_q cresce, atingindo diferentes valores de sincronização de fase. Ao comparar as Figs. 5.3(a) e (b) podemos identificar as áreas corticais que, embora sincronizem internamente, falham em sincronizar umas com as outras.

5.3 Supressão da sincronização

O método escolhido para suprimir a sincronização consiste em monitorar o campo médio da rede e ajustar a amplitude do sinal externo para atingir o efeito desejado. Deste modo, a perturbação externa será incluída por meio do campo médio e sua intensidade será variada por um sinal de *feedback* ε_F . O campo médio atuará em todos os neurônios em uma dada região cortical p , com um atraso temporal τ . A intensidade do controle de *feedback* será inserida como um fator multiplicativo à adição do campo médio na variável rápida do mapa de Rulkov, conforme mostra a Eq. 5.2

$$x_{n+1}^{(i,p)} = f(x_n^{(i,p)}, y_n^{(i,p)}) + A_q^{(i,p)} + \varepsilon_F \mathcal{F}_n(p, \tau), \quad (5.2)$$

em que $\mathcal{F}_n(p, \tau)$ é o campo médio aplicado em uma dada região cortical p após um tempo τ .

O sinal de controle de *feedback* foi aplicado a diferentes percentuais de regiões corticais, começando em 25% até atingir 100% das regiões. O número real de sub-redes aos quais o controle foi aplicado está arredondado para baixo, e o número percentual das sub-redes está arredondado para cima. Por exemplo, no caso de 25% das regiões corticais perturbadas com o controle (que corresponde a 19.5 redes), aplicamos a perturbação em apenas 19 sub-redes (arredondado para baixo). O que na verdade nos dá uma porcentagem de 24.36%, que arredondamos para 25% das regiões corticais. Da mesma forma, para 50% das regiões perturbadas, o controle é aplicado em 39 das 78 regiões corticais, o que resulta em um percentual de 50% das áreas perturbadas. Para 75% das regiões perturbadas, o controle é aplicado em 58.5 regiões, onde consideramos apenas 58. Para este caso temos 74.36% das regiões perturbadas novamente arredondando para cima, foram adotados 75% das regiões. No último caso, a perturbação foi aplicada em 100% das regiões corticais, ou seja, nas 78 sub-redes.

5.3.1 Conectoma A

5.3.1.1 Redes do tipo livre de escala

Os painéis à esquerda da Fig. 5.4 mostram o logaritmo, em uma escala de cores, do coeficiente de supressão S como uma função da amplitude de controle de *feedback* ε_F e do tempo de atraso τ . Os painéis da direita mostram curvas de S como uma função de ε_F para diferentes valores de τ .

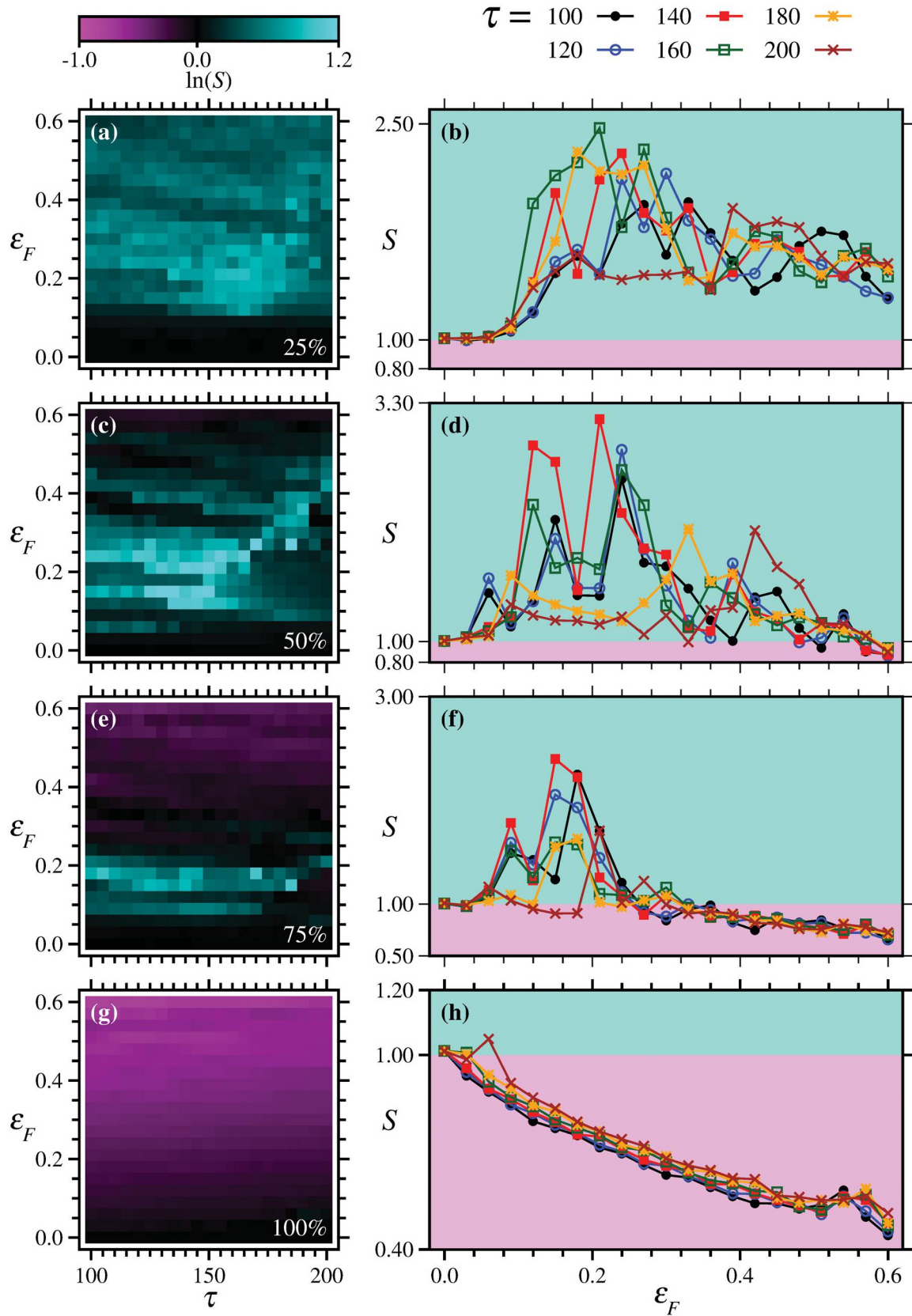


Figura 5.4 - Fator de supressão de sincronização (em escala logarítmica) em função da amplitude de controle ε_F e atraso de tempo τ quando o controle é aplicado em (a) 25%, (c) 50%, (e) 75%, e (f) 100% das regiões corticais com intensidade de acoplamento químico $\varepsilon_F = 0.2$. A variação correspondente de S com ε_F e diferentes valores de τ é representada em (b), (d), (f) e (h). Valores de $S > 1$ correspondem à supressão de sincronização.

A barra colorida que representa $\ln(S)$ é conveniente por nos permitir avaliar a eficiência do método de supressão em cores: as regiões em ciano e azul escuro, representam os casos em que a supressão atinge valores satisfatórios. As regiões em magenta correspondem o efeito oposto ao desejado, ou seja, um estímulo de sincronização. Quando o termo de controle é aplicado em 25% das regiões corticais, todas as regiões do plano de parâmetros apresentam boa supressão da sincronização Fig. 5.4(a), para este caso S atinge um valor máximo de 2.58 quando o tempo de atraso é $\tau = 160$, Fig. 5.4(b). Desta forma, a região que apresenta os maiores valores de supressão está em $\tau = 140$ e $\tau = 180$ e ε_F espalhada entre 0.1 até 0.6.

A aplicação do controle em 50% das regiões corticais, apresenta algumas regiões nas quais a sincronização não foi suprimida. Isto pode ser visto por uma observação direta da Fig. 5.4(c), na qual o espaço de parâmetros mostra algumas regiões escuras. No entanto, podemos ver uma grande região central presente em $\varepsilon_F \approx (0.1, 0.3)$ para as quais o controle é efetivo, atingindo os melhores valores, em relação à sincronização, atingindo valores de $S > 3$ para tempos em que $\tau = 140$ iterações, Fig. 5.4(d). Os melhores valores de supressão neste caso estão nos intervalos $\tau = 120$ a $\tau = 160$.

Quando aumentamos o percentual de regiões corticais perturbadas pelo *feedback* para 75%, o método de supressão começa a apresentar regiões de estímulo de sincronização, representadas pela cor magenta, que não estão presentes nos casos de 25% e 50%, Figs. 5.4(e)-(f). Apesar disto, vemos que existe uma pequena região em ciano que indica uma boa efetividade do método, compreendida na faixa $\varepsilon_F \approx (0.07, 0.25)$. Finalmente, quando perturbamos 100% das regiões corticais, é nítido que os casos indesejáveis ocupam todo o espaço de parâmetros, como mostram as Figs. 5.4(g-h). Os melhores valores de supressão para 75% e 100% das regiões de controle são de $\tau = 100$ a $\tau = 140$ e de $\tau = 180$ a $\tau = 200$, respectivamente.

Podemos explorar as características da topologia da rede livre de escala e a arquitetura de conexões deste modelo, para aplicar o controle no *hub* de cada sub-rede. Os *hubs* são nós densamente conectados, que surgem devido às características de ligação preferenciais formadas no crescimento de uma rede do tipo livre de escala. Desta forma, o sinal de controle nas sub-redes será aplicado nos seguintes casos: (i) nos *hubs* de cada rede, (ii) neurônios que estabelecem as conexões de entrada (recebem) com o *hub*, (iii) neurônios que estabelecem as conexões de saída (enviam) com o *hub* e (iv) todos os neurônios que estabelecem as conexões: entrada+saída, desconsiderando o *hub*. A Fig. 5.5 apresenta, em escala logarítmica, o fator de supressão S como uma função da amplitude do sinal ε_F e do tempo de atraso τ (direita), e a magnitude de S para cada valor de τ , conforme o ε_F muda seu valor (esquerda).

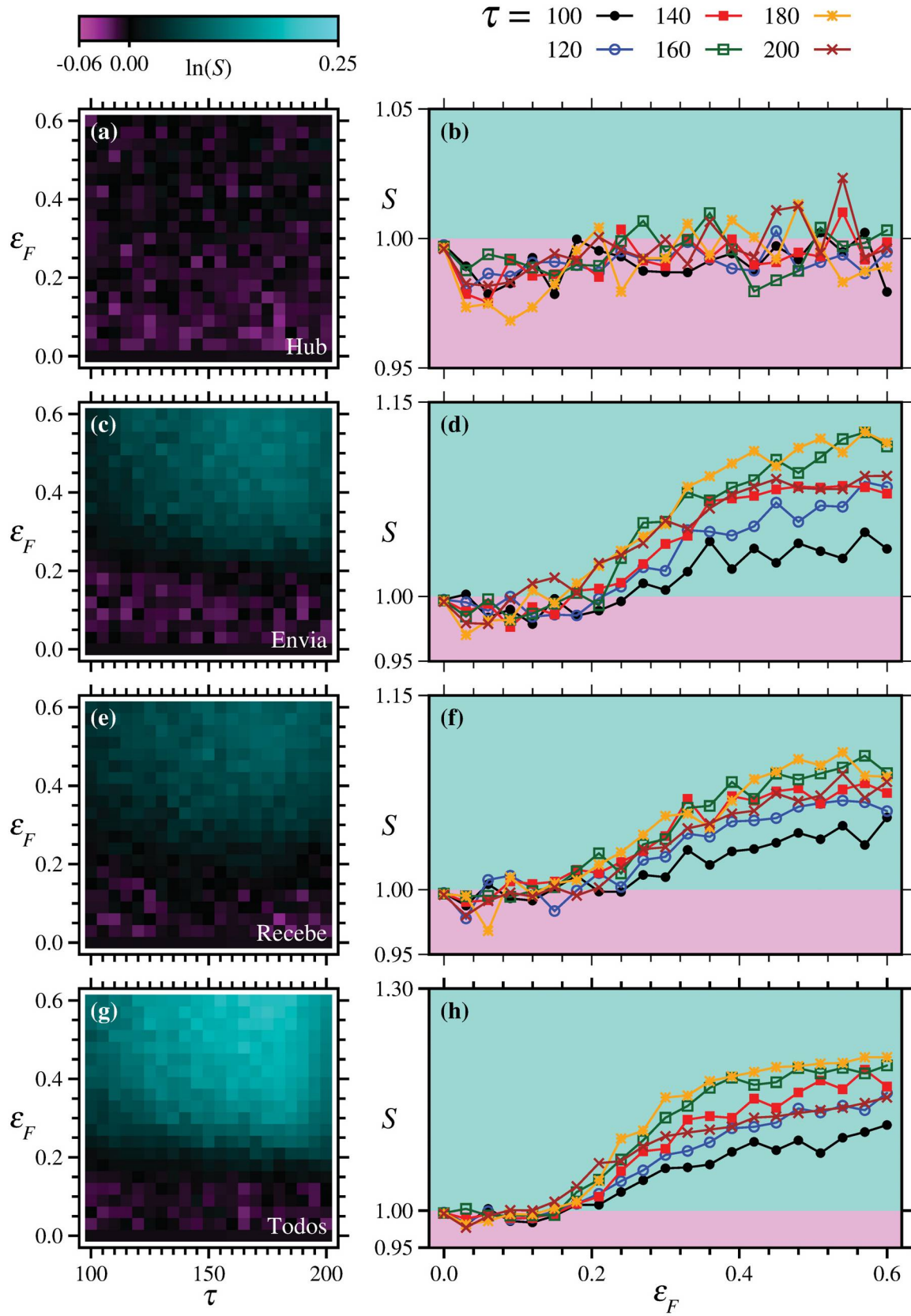


Figura 5.5 - Fator de supressão (barra colorida em escala logarítmica) em função da amplitude de controle ε_F e tempo de atraso τ e intensidade de acoplamento químico $\varepsilon_F = 0.2$. O controle foi aplicado nas seguintes situações: (a) apenas nos *hubs*, (c) apenas nos neurônios que enviam sinais (saída) (e) apenas nos neurônios que recebem conexões (entrada) e (g) todos os neurônios: envia+recebe, sem considerar o *hub*. A variação correspondente de S com ε_F e diferentes valores de τ , está representada em (b), (d), (f) e (h).

Quando aplicamos o controle apenas nos *hubs* (um para cada área cortical), o método utilizado para suprimir a sincronização não atinge resultados muito relevantes, visto que, os valores calculados para S em grande parte são menores do que a unidade. A Fig. 5.5(a)-(b) mostra os poucos valores para os quais a supressão atinge valores ligeiramente maiores que 1, mesmo quando considerados valores altos de ε_F . Resultados pouco mais relevantes são obtidos quando o controle é aplicado a todos os neurônios que possuem conexões de entrada, ou seja, neurônios que enviam conexões para o *hub*, conforme ilustrado pelas Figs. 5.5(c-d)). Uma pequena região de supressão, pode ser vista a partir de $\varepsilon_F \approx 0.25$, onde os a supressão atinge seu valor máximo com $\tau = 160$ e $\tau = 180$.

Uma situação semelhante ocorre se o controle for aplicado aos neurônios que recebem sinais do *hub*, conforme Figs. 5.5(e)-(f). Os valores para a supressão não são muito expressivos para este caso, sendo ligeiramente menores do que no caso representado na Fig. 5.5(c), mas ainda atingindo valores onde $S > 1$. Conforme a Fig. 5.5(f), os maiores valores para a supressão também são alcançados quando $\tau = 160$ e $\tau = 180$. O efeito da aplicação do controle em todos os neurônios da rede está ilustrado pelas Figs. 5.5(g)-(h). Dentre os três casos analisados, este apresenta melhor resultado em termo de supressão, como podemos ver pela região em ciano na Fig. 5.5(g), e, os valores de supressão são ligeiramente maiores do que nos casos anteriores, atingindo o valor máximo quando $\tau = 180$.

De acordo com os resultados apresentados, embora mais densamente conectados do que os outros neurônios da rede, os *hubs* produzem um efeito muito mais fraco do que a totalidade dos neurônios que é considerada. Consequentemente, estritamente do ponto de vista do controle, este comportamento nos leva a supor que a arquitetura sem escala não desempenha um papel central no modelo de rede de redes. Uma vez suposto que a topologia da rede não exerce influência sobre a técnica empregada para a supressão da sincronização, é de grande interesse avaliar a magnitude do termo de supressão de em outras topologias de rede, visto que, uma vez que mudamos o tipo de sub-rede, as conexões mudam, de modo que dado à diferença da topologia das redes, um modelo possa ser mais conectado internamente do que outro.

5.3.1.2 Rede de mundo pequeno

A diferença entre este modelo e o livre de escala está na construção das conexões internas. Agora, as sub-redes são do tipo mundo pequeno, especificamente, construídas sob o modelo de Watts-Strogatz. O método de construção de uma rede segundo Watts-Strogatz, é realizado conforme explicado no Capítulo 2.

Para a construção da rede consideramos uma rede regular com $N = 200$ neurônios, com conexões apenas com o primeiro vizinho, tanto para a esquerda quanto para a direita. Fixamos a probabilidade de adicionar um atalho entre os neurônios em uma mesma região cortical como $p = 0.1$. As conexões externas, estabelecidas entre as regiões corticais, ainda

são determinadas pela matriz do conectoma A , de acordo com o peso atribuído no Capítulo 4.

A técnica de controle de *feedback* também será aplicada em percentuais das sub-redes de mundo pequeno, seguindo os mesmos valores já utilizados: 25%, 50%, 75% e 100% das regiões perturbadas pelo controle. De acordo com a Fig. 5.6(a) quando 25% das sub-redes estão sob a influência do controle, há uma região bem espalhada no espaço de parâmetros (região em ciano), indicando que o método de supressão foi eficiente.

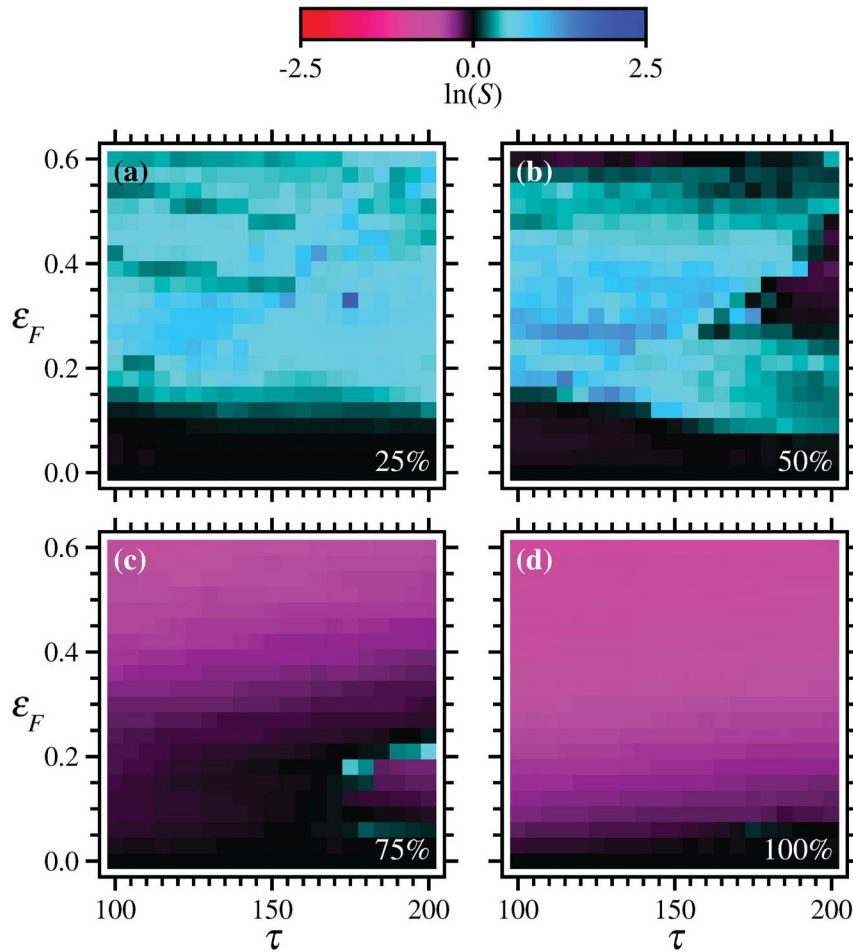


Figura 5.6 - Fator de supressão em escala logarítmica, $\ln S$, em função da intensidade do sinal de *feedback* ε_F e do tempo de atraso τ , para rede de mundo pequeno. As Figs. (a) e (b), mostram que para 25% e 50% das sub-redes perturbadas pelo controle, o método utilizado para medir a supressão foi bem empregado e pode ser visto por uma região em azul bem espalhada. Em contrapartida nas Figs. (c) e (d), quando perturbamos 75% e 100% das sub-redes, o espaço de parâmetros é dominado por uma região onde há reforço da sincronização.

Na Fig. 5.6 para 50% das sub-redes perturbadas, notamos o aumento gradativo de regiões em que aplicação do controle não surtiu efeito, quando considerados combinações específicas de ε_F e τ . Vemos ainda o surgimento de uma região em muito pequena em magenta, dentro das regiões escuras, que pode ser o indício de um reforço da sincronização quando considerado um maior percentual de sub-redes. Entretanto, temos a forte presença

de uma região em ciano, bem espalhada, que aponta a boa eficiência do método empregado. Ao considerar 75% das regiões corticais, o espaço de parâmetros é tomado por uma grande região na qual obtivemos o efeito oposto ao esperado (Fig. 5.6(c)). Uma região bem pequena, em torno de $\varepsilon_F \approx (0.2, 0.25)$ para $\tau \approx 170$, manifesta pouca supressão da sincronização. No caso de 100% das regiões perturbadas, visto na Fig. 5.6(d) não há indícios de alguma região onde o método do controle tenha sido eficiente em suprimir a sincronização.

5.3.1.3 Rede aleatória

Ao considerar sub-redes aleatórias, o quadro geral é semelhante ao mostrado para os casos das redes anteriores. A rede de Erdős-Rényi foi construída conforme explicado no Capítulo 2, contendo $N = 200$ neurônios, em que cada par de neurônios será conectado com uma probabilidade $p = 0.1$. A Fig. 5.7 mostra o fator de supressão para redes aleatória.

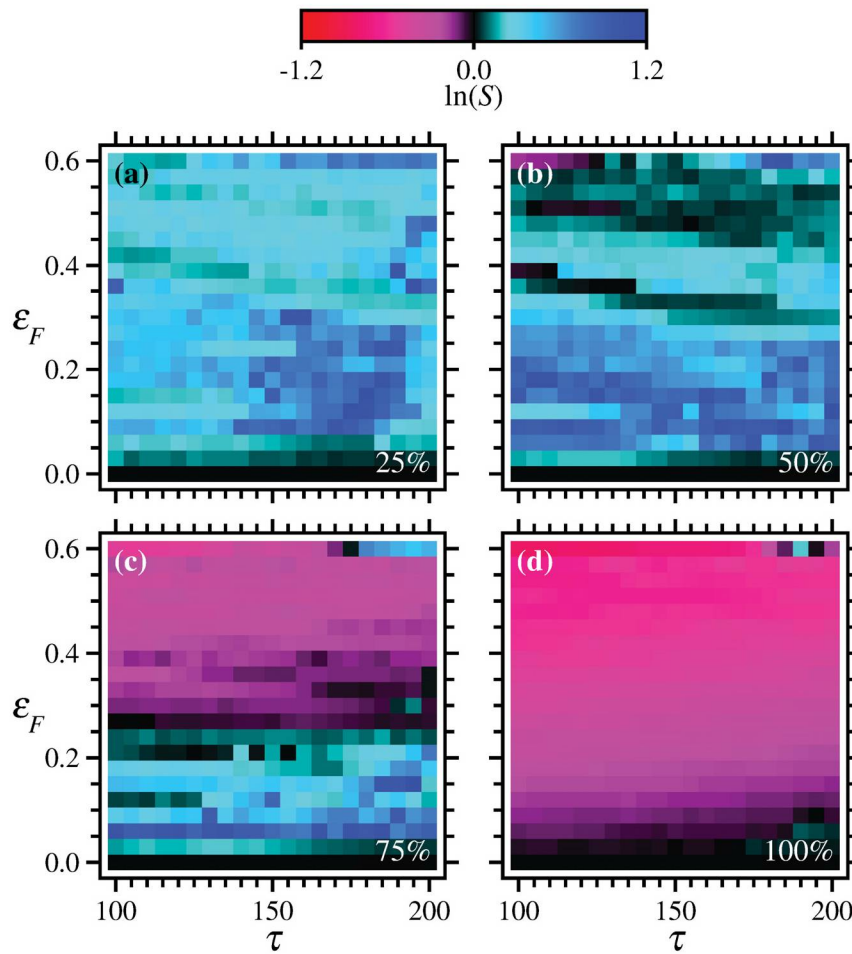


Figura 5.7 - Fator de supressão visto pelo plano de parâmetros ε_F versus τ , para sub-redes de tipo aleatória. As Figs. (a) e (b), mostram que para 25% e 50% das sub-redes perturbadas o controle utilizado para suprimir a sincronização foi efetivo, retornando $S > 1$. Na Fig. (c) mais da metade do plano de parâmetros está em uma região na qual há reforço da sincronização. Na Fig. (d) não existem regiões onde o método para suprimir a sincronização tenha sido bem avaliado.

Considerando 25% das áreas corticais afetadas pelo *feedback*, Fig.5.7(a), a eficiência no controle de supressão assume valores relativamente altos a partir de $\varepsilon_F \approx 0.075$ e $\tau = 130$, visto pela cor azul escuro no espaço de parâmetros. Quando consideradas 50% das sub-redes perturbadas, o espaço de parâmetros apresenta uma pequena região onde houve estímulo da sincronização para grandes valores de ε_F , e baixos valores de τ . Contudo, a predominância da eficácia do método de supressão também pode ser vista pela região em ciano na Fig.5.7(b). Para este caso, temos valores de $S > 1$ que se estendem ao longo de todo plano de parâmetros, intercalados por algumas regiões escurecidas, onde não houve sincronização. Note que a região em azul, ainda está presente para algumas combinações de ε_F e τ , tais regiões revelam os maiores valores de sincronização, ou seja, onde o método é mais eficiente.

Para 75% das regiões corticais perturbadas pelo controle, quase metade do espaço de parâmetros é tomado por uma grande região magenta, indicando o efeito do reforço da sincronização (Fig. 5.7(c)). Para $\varepsilon_F < 0.3$ nota-se uma faixa, em ciano, onde houve supressão. A faixa começa estreita para pequenos valores de τ e fica mais larga a medida que τ aumenta, dentro do valor mencionado para ε_F . No caso de 100% das regiões perturbadas, visto na Fig. 5.7(d), existe uma pequena região em torno de $\tau = 170$, para valores de $\varepsilon_F \approx 0.05, 0.6$, respectivamente. Apesar disto, a maior parte do plano de parâmetros está dominada pelo reforço da sincronização.

A eficiência da supressão de sincronização que observamos devido ao sinal de controle externo com retardo de tempo exibe características qualitativamente semelhantes quando mudamos as sub-redes para as topologias mundo pequeno (Watts-Strogatz) e aleatória (Erdős-Rényi). À medida que a porcentagem de sub-redes perturbadas aumenta, essa semelhança é ainda maior. Uma vez validado os resultados para o conectoma A, que possui 78 regiões corticais, utilizaremos outro conectoma de dados disponível em [42], a fim verificar a robustez do método empregado o controle da sincronização.

5.3.2 Conectoma B

5.3.2.1 Rede do tipo livre de escala

A construção das sub-redes livre de escala segue o mesmo modelo descrito no início deste capítulo, o modelo de Barabási-Albert. Topologicamente falando, as sub-redes, que representam as regiões corticais (primeiro nível de conexão no nosso modelo) não apresentam mudanças no seu crescimento, número de neurônios ou quantidade de conexões. Essencialmente o que muda é apenas a matriz responsável pelas conexões externas do modelo. A Fig. 5.8 ilustra o espaço de parâmetros $\varepsilon_F \times \tau$ para sub-redes livre de escala.

Na Fig. 5.8(a) vemos uma grande região no espaço de parâmetros para o qual o

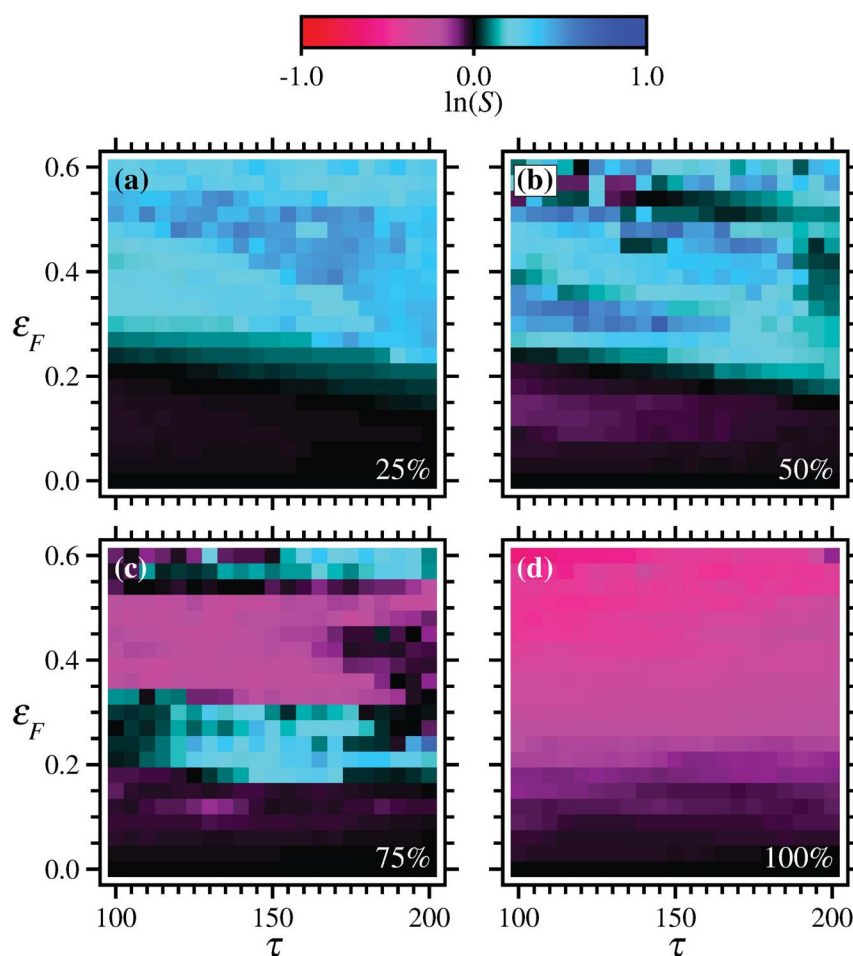


Figura 5.8 - Fator de supressão (barra colorida) para sub-redes livre de escala. Na Fig.(a) para 25% das sub-redes perturbadas a percebemos que $S > 1$ a partir de $\varepsilon \approx 0.3$, após este valor, vemos a presença de uma região onde não houve supressão ou foi reforçada. O caso em que 50% das sub-redes são perturbadas é onde ocorrem maiores valores para S , conforme Fig.(b). Em 75% e 100% das sub-redes perturbadas, Figs.(c) e (d) notamos o surgimento de cada vez mais regiões onde obtivemos o resultado oposto ao esperado.

coeficiente de supressão é eficiente, quando aplicado a perturbação em 25% das regiões corticais. Notamos que para ε_F acima de 0.3 existem regiões em que $S > 1$, nos quais houve supressão da sincronização. Abaixo deste valor, o controle aplicado não é suficiente para diminuir a sincronização, sendo possível observar que para 1/3 do espaço de parâmetros, não houve supressão.

Para 50% das regiões afetadas pela perturbação, o fator de supressão não atinge valores satisfatórios até alcançar $\varepsilon_F < 0.2$. Acima deste valor de ε_F , existem algumas regiões que exibem valores para supressão satisfatório. É interessante notar o surgimento de algumas pequenas regiões onde a sincronização foi melhorada, em torno de $\varepsilon_F \approx 0.55$, para os tempos entre $\tau = 100$ a $\tau = 140$, conforme mostrado em Fig. 5.8(b).

Com 75% das regiões corticais perturbadas pelo sinal de *feedback*, como ilustrado pela Fig. 5.8(c), nota-se uma faixa onde a supressão da sincronização foi alcançada no

intervalo de $\varepsilon_F = (0.15, 0.35)$. A região que apresenta o resultado oposto a supressão da sincronização, começa a se estender mesmo para valores altos de ε_F , independente do tempo τ . É interessante notar que mesmo para valores de $\varepsilon_F > 0.55$, ainda temos a presença de uma região onde $S > 1$. Ao perturbar todas as sub-redes, Fig. 5.8(d), ou seja, 100% das regiões corticais, notamos que todo espaço de parâmetros apresenta um reforço de sincronização, neste caso, não houve supressão.

5.3.2.2 Rede de mundo pequeno

Os resultados para as sub-redes de mundo pequeno são vistos pela Fig. 5.9. A rede é construída conforme o método de Watts-Strogatz, considerando uma probabilidade de adicionar novas conexões como $p = 0.1$. Para 25% das regiões perturbadas pelo sinal de *feedback*, a supressão é alcançada com valores de $S > 1$, a partir de $\varepsilon_F \approx 0.25$. Existem alguns pontos em azul, compreendidos entre $130 < \tau < 190$, que representam valores mais altos de sincronização, conforme mostra a Fig. 5.9(a). Abaixo de $\varepsilon_F = 0.2$ temos a presença de uma grande região onde não houve supressão, $S \approx 0$.

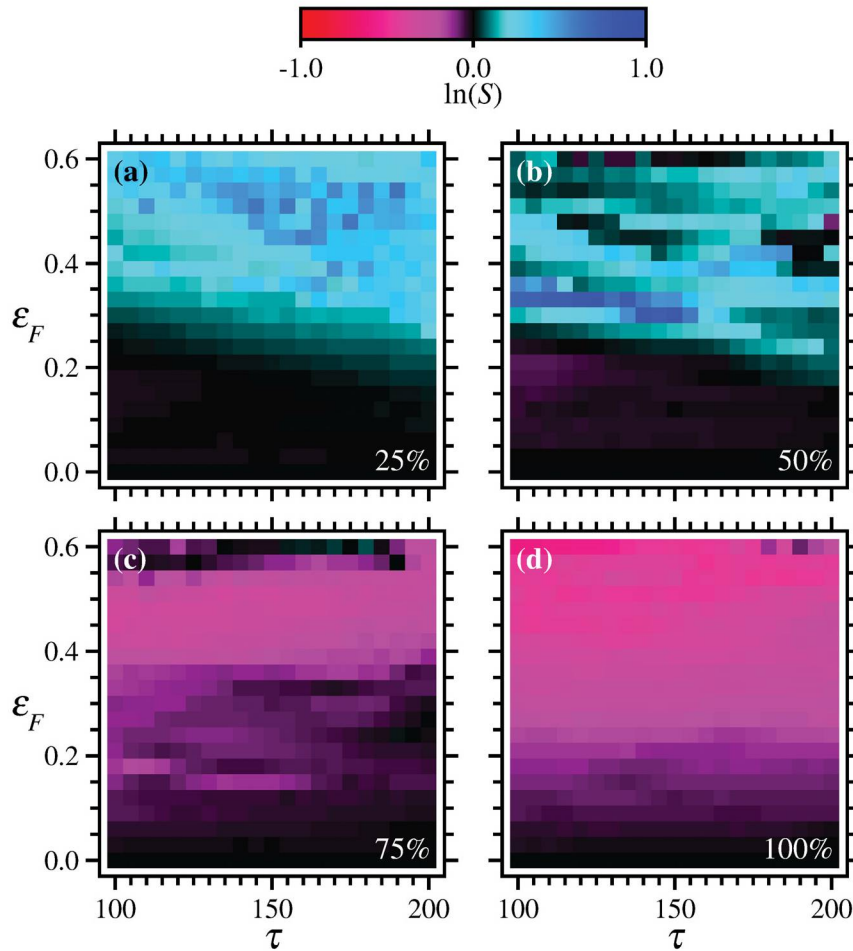


Figura 5.9 - Para sub-redes de mundo pequeno, quando consideramos 25% (a) e 50% (b) das regiões afetadas pelo controle vemos uma modesta região no qual $S > 1$ com valores mais acentuados no caso de 75% das redes perturbadas, em algumas combinações de ε_F e τ . Nas Figs. (c) e (d) não são observadas quaisquer regiões onde o fator de supressão seja satisfatório.

Quando o controle é aplicado a 50% das sub-redes, conforme Fig. 5.9(b), vemos o aparecimento de algumas regiões onde o método de supressão não atingiu resultados satisfatórios. A região de supressão está espalhada no intervalo $\varepsilon_F \approx 0.25$ até $\varepsilon_F \approx 0.6$ para quase todas as combinações com os valores de τ . Os melhores valores de supressão estão em um pequeno intervalo para $\varepsilon_F \approx 0.32$ para valores de $\tau = (100, 150)$. Nas Figs. 5.9(c-d), respectivamente, quando 75% e 100% das sub-redes são perturbadas, os resultados não mostram supressão de sincronização. Na verdade, ambos os casos mostram um forte aumento na sincronização devido à aplicação da perturbação.

5.3.2.3 Rede Aleatória

Finalmente, analisaremos os resultados do conectoma B para redes com uma topologia de rede aleatória, através da Fig. 5.10. A construção da rede aleatória, segue o mesmo esquema apresentado na subseção anterior. Avaliaremos a eficiência em suprimir a sincronização para redes aleatórias por meio da Fig. 5.10.

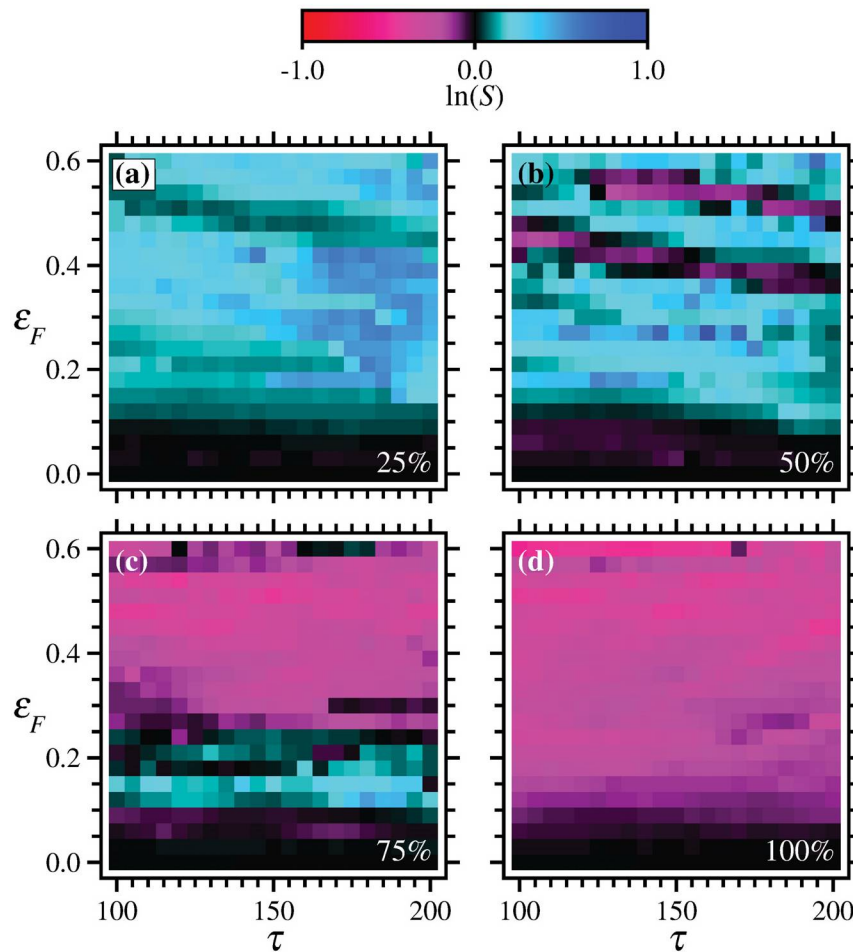


Figura 5.10 - Fator de supressão quando consideradas sub-redes aleatórias para o conectoma B. Os melhores valores para o fator de supressão são vistos na Fig. (a), embora valores mais altos surjam em combinações específicas na Fig. (b). Quando 75% (c) e 100% (d) das regiões são perturbadas pelo controle, percebemos a tendência de obtermos mais regiões sincronização do que supressão no plano de parâmetro.

Considerando 25% das regiões corticais perturbadas, visto pela Fig. 5.10(a), observa-se que quase todo espaço de parâmetros tem valores de $S > 1$ ou bem próximo à unidade, exceto quanto tomado baixos valores para ε_F , onde não há supressão. Como mostrado na Fig. 5.10(b), com 50% das sub-redes temos o aparecimento de algumas regiões onde a sincronização foi reforçada ao invés de suprimida. Essas regiões ocorrem para valores de ε_F que oscilam entre $\varepsilon_F \approx (0.35, 0.5)$. Outra região aparece logo acima do intervalo $\varepsilon_F \approx (0.5, 0.58)$, começando em $\tau = 120$ e estendendo-se para todos os valores de tempo.

Tanto em 75% como em 100% das sub-redes perturbadas, como ilustrado pelas Figs. 5.10(c)-(d), o coeficiente de supressão é muito baixo, o que significa que quase todo espaço de parâmetros apresenta $0 < S < 1$. O reforço da sincronização ocorre em quase todo o espaço de parâmetros. Em exceção ao domínio do reforço da sincronização no caso de 100% das sub-redes perturbadas, quando consideradas 75% das regiões corticais, uma faixa muito estreita surge onde os valores de supressão são ligeiramente próximos à unidade. Este intervalo corresponde a região em que o método que avalia a supressão foi melhor empregado, e está no intervalo de $\varepsilon_F \approx (0.1, 0.25)$.

Ao tentarmos comparar os resultados das redes complexas obtida pelas matrizes dos conectomas A e B respectivamente, vemos algumas semelhanças. Para 25% e 50% das sub-redes, o coeficiente de supressão atinge melhores valores com $S \approx 1$ ou $S > 1$. Em contraste, para sub-redes 75% e 100%, ambas as simulações evoluem para o mesmo resultado. Quantitativamente, os resultados não são iguais, mas qualitativamente indicam resultados semelhantes, sugerindo que nossos resultados não se limitam a um modelo de rede ou banco de dados específico.

5.3.3 Conectoma do gato

5.3.3.1 Rede do tipo livre de escala

Consideraremos o caso da matriz do gato e das redes sem escala representadas na Fig. 5.11. É notável que não podemos fazer uma comparação direta entre os conectomas abordados neste tese. No caso das conectomas humanos, a quantidade de regiões corticais diferem de A para B, o que torna distinto a número de conexões na rede de redes. Para a matriz do gato, esta diferença é ainda mais acentuada, uma vez que, o funcionamento das regiões corticais do cérebro do gato realizam função diferente das nossas. Dito isso, ressalta-se que analisaremos apenas a efetividade do método utilizado para suprimir a sincronização das redes neuronais acopladas.

De acordo com Fig.5.11(a), quando perturbadas 25% das regiões corticais vemos que a região para a qual o método é bem avaliado está espalhada por quase todo espaço de parâmetros. Com destaque para algumas regiões onde $S > 1$, que pode ser visto pela cor azul que se destaca na figura. Quando perturbamos metade das regiões corticais,

Fig. 5.11(b) percebemos o surgimento de uma pequena região de reforço da sincronização, dentro de outra região maior onde $S = 0$. Esta região está situada entre $\varepsilon_F \approx 0.15$ até $\varepsilon_F \approx 0.25$ para valores de tempo entre $185 \leq \tau \leq 200$

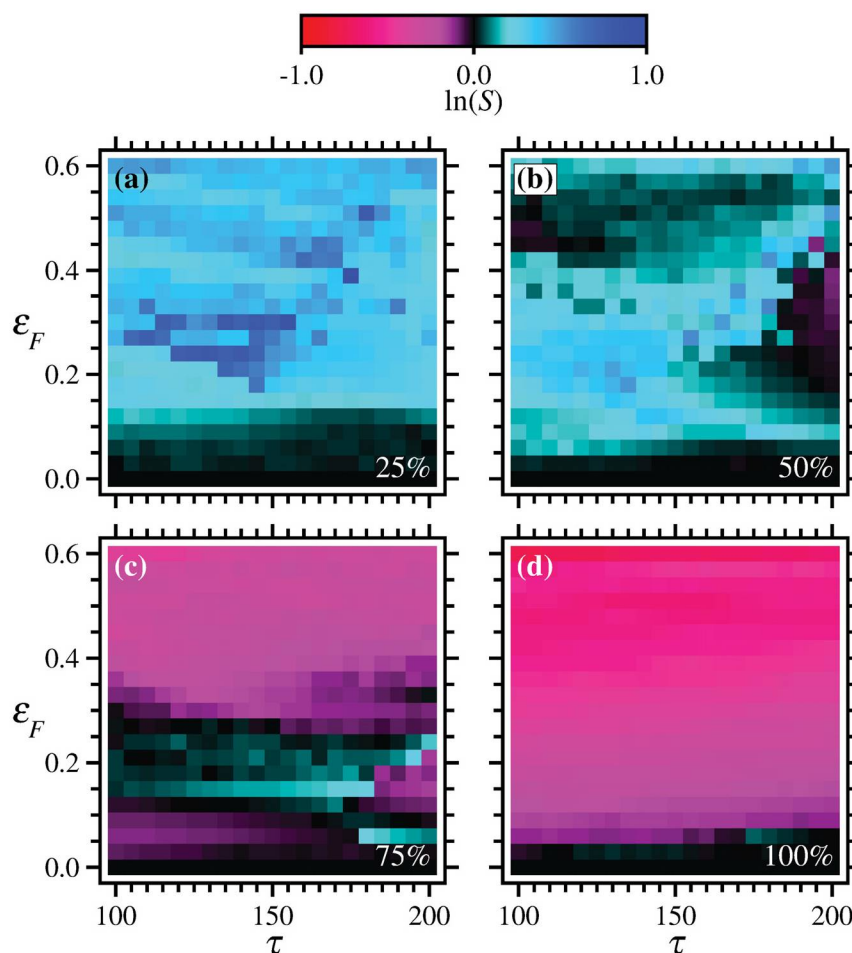


Figura 5.11 - Quando consideradas 25% das sub-redes livre de escala do conectoma do gato, Fig.(a), o espaço de parâmetros mostra uma grande região espalhada em que $S > 1$. Com 50% das redes perturbadas ainda temos valores satisfatórios para a supressão, conforme mostrado na Fig.(b). Com 75% e 100% das sub-redes perturbadas, Figs.(c) e (d) alcançamos um efeito indesejável, onde a sincronização está sendo reforçado pelo controle.

Nas situações em que o sinal age em 75% e 100% das regiões corticais, vemos que grande parte da região do espaço de parâmetros é dominado por regiões na qual a aplicação do sinal tem o efeito oposto ao esperado, exceto que para 75% das sub-redes, existe uma pequena região para a qual $S \approx 1$, Fig. 5.11(c). Como já era de se esperar, para 100% das regiões perturbadas pelo controle, não há presença de regiões onde o método de supressão foi bem empregado, Fig. 5.11(d).

5.3.3.2 Rede de mundo pequeno

Analisaremos agora o caso em que as sub-redes são construídas com a topologia de mundo pequeno. A Fig. 5.12(a) informa a supressão (barra colorida) para o caso em que 25% das regiões corticais são perturbadas pelo controle. Podemos ver que dentre as

quatro figuras apresentadas no quadro geral da Fig. 5.12, este caso apresenta o melhor resultado para a supressão. A região para a qual a técnica foi bem empregada, está bem espalhada pelo espaço de parâmetros, e o coeficiente de supressão atinge valores $S > 1$, que se destacam na figura pela cor azul, para todas as combinações de ε_F e τ . Apesar de que para este mesmo caso surja uma região de reforço, bem pequena, de sincronização na faixa de $\varepsilon_F \approx (0.05, 0.1)$ com valores de $\tau = 100$ até $\tau \approx 125$.

Para 50% das sub-redes perturbadas pelo controle de *feedback*, nota-se o surgimento de uma região em magenta compreendida entre $160 \leq \tau \leq 200$ para valores de ε_F entre 0.15 e 0.45. Existe também uma região menor, que apresenta reforço da sincronização que ocorre para valores menores de τ , entre $\tau \approx (100, 140)$ para $\varepsilon_F \approx (0.05, 0.15)$, conforme ilustrado na Fig. 5.12(b). Entretanto há a presença de uma grande região para a qual a técnica de supressão é bem avaliada, que pode ser vista na cor ciano pela Fig. 5.12(b).

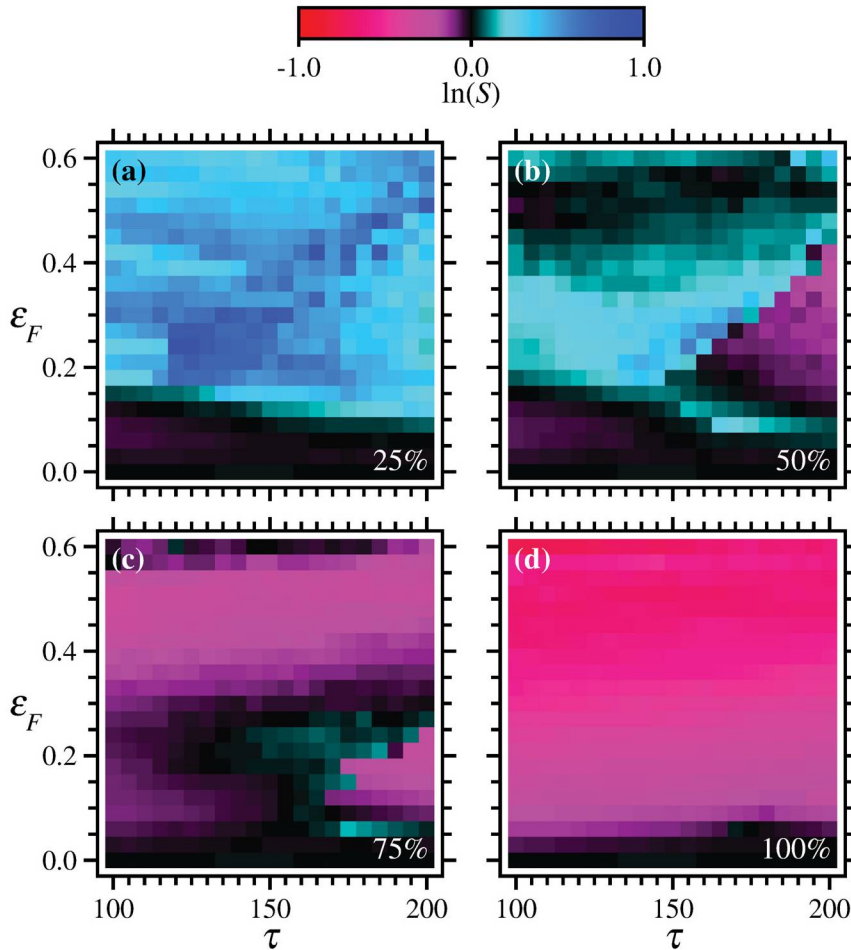


Figura 5.12 - Para sub-redes de mundo pequeno, na Fig.(a) quando consideramos 25% das regiões afetadas pelo controle, temos uma grande região espalhada no plano de parâmetros onde $S > 1$, este caso apresenta os valores mais satisfatórios para a medida de supressão. Nas figs.(b), (c) e (d) acompanhamos o encolhimento da região em que $S > 1$, a cada percentual das regiões corticais o reforço da sincronização está mais acentuado devido aos efeitos do controle.

Regiões com $S > 1$ são mais raras, especialmente quando consideramos 75% e

100% das áreas perturbadas com o controle, neste caso, ambos os espaços de parâmetros mostram uma supressão menos eficiente, como podemos ver nas Figs. 5.12(c)-(d). No caso em que consideramos 75% das sub-redes notamos uma pequena região, na qual o coeficiente de supressão é próximo à unidade, contudo, pouco significativo.

5.3.3.3 Rede aleatória

Como último resultado desta tese, apresentamos o coeficiente de supressão (Fig. 5.13) para rede de redes utilizando a matriz do gato, construídas com sub-redes do tipo aleatório. O espaço de parâmetros na Fig. 5.13(a), mostra que para 25% das regiões corticais afetadas pelo controle, o método de supressão é bem empregado, e não há o surgimento de regiões onde a sincronização é reforçada pela ação do controle. Vemos ainda a presença de uma pequena região de supressão apresenta maiores valores entre $165 \leq \tau \leq 185$ com valores de $\varepsilon_F \approx (0.1, 0.3)$.

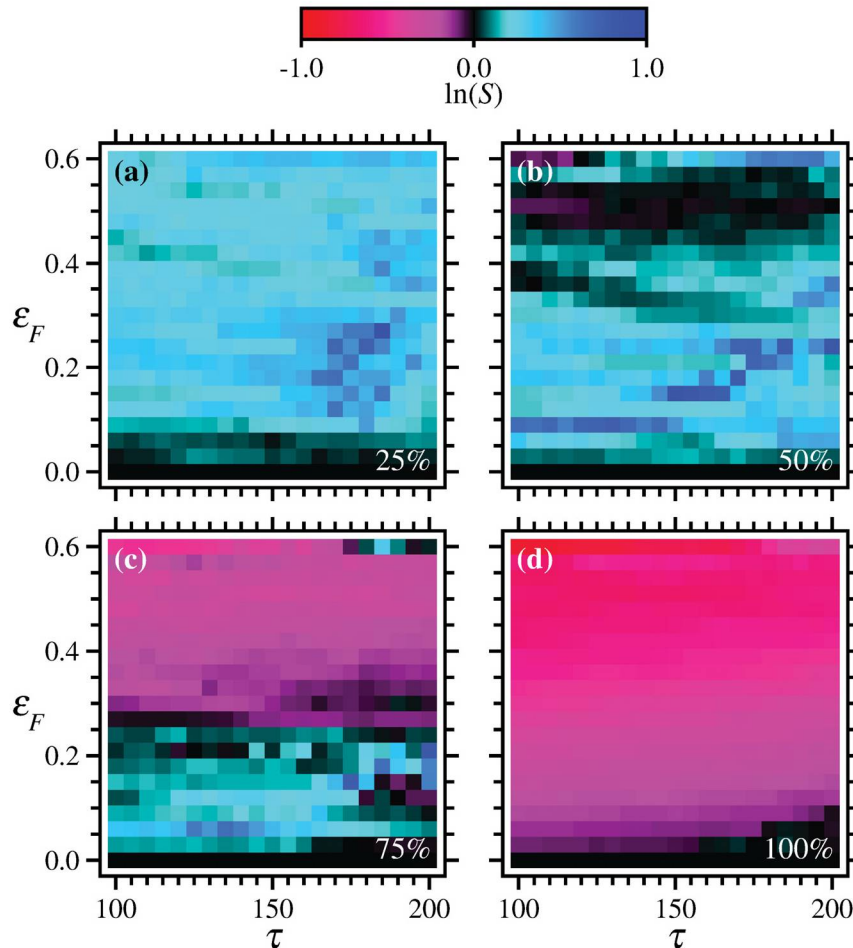


Figura 5.13 - Fator de supressão quando consideradas sub-redes aleatórias. Tanto para 25% quanto para 50% das regiões corticais, os resultados mais expressivos de supressão são atingidos para certas combinações de ε_F e τ , conforme as Figs.(a) e (b). Para 75% (c) e 100% (d) das regiões são perturbadas pelo controle, ainda temos tendência do surgimento de mais regiões sincronização, efeito oposto ao desejado.

Ao perturbar 50% das sub-redes, ainda temos a presença de uma região bem espa-

lhada onde o método de supressão foi bem empregado, conforme mostra a Fig. 5.13(b). Em destaque, temos a presença de pequenas faixas no espaço de parâmetro, no qual $S > 1$, que surgem em determinadas combinações de ε_F e τ . Notamos ainda o surgimento de uma pequena região de reforço da sincronização para valores altos de ε_F correspondentes a $\tau = 100$ até $\tau \approx 120$.

As Figs. 5.13(c)-(d) mostram a supressão para 75% e 100% das regiões perturbadas pelo controle. Como já era esperado, o espaço de parâmetros mostra que quando 75% das regiões são afetadas pelo *feedback*, surge uma grande região onde há reforço na sincronização para $\varepsilon > 0.28$ em todos os valores de τ . Em contrapartida, para valores de $\varepsilon_F < 0.25$ o plano de parâmetros apresenta uma extensa região em que $S > 1$. Na Fig. 5.13(d), com 100% das sub-redes afetadas, o espaço de parâmetros é dominado pelo reforço da sincronização, não havendo algum valor para o qual S tenha sido bem avaliado.

A análise do conjunto de simulações para os diferentes conectomas revelou duas características principais do modelo de rede estudado: (i) o sucesso do método de supressão é independente da topologia escolhida para as sub-redes, seja ela do tipo livre de escala, mundo pequeno ou aleatória; (ii) a escolha de diferentes conectomas não representa uma característica indispensável para o sucesso da técnica de controle da sincronização, dado que os três conectomas considerados apresentaram resultados semelhantes, sendo mais eficiente quando aplicados em 25% e 50% das regiões corticais.

Conclusões e perspectivas futuras

Relatamos os resultados da avaliação do método para a supressão da sincronização em uma rede de neurônios de Rulkov, acoplada com termos de sinapses químicas, diferentes topologias de redes e diferentes conectomas. A dinâmica do mapa tornou possível estudar uma rede com grande número de neurônios, e avaliar o padrão de disparos neurais que caracterizam a sincronização da rede. O modelo empregado, nos permitiu estudar de uma forma mais simples, a estrutura complexa de um mapa de conexões cerebrais obtidos de diferentes base de dados.

Concebemos o modelo de rede de redes para ser construído em dois níveis, de forma que em cada um deles, é necessário dois tipos de matriz de conectividade. A primeira matriz contém as informações das regiões corticais, e a segunda matriz é extraída do mapa de conexão cerebral, sendo atribuído a ela as conexões corticocorticais. Deste modo, o resultado final se resumiu a um tratamento de matriz diagonal de bloco, para a qual empregamos o tratamento de matrizes esparsas.

Após a construção do modelo e inserção do termo de acoplamento, avaliamos a sincronização da rede de redes, e das regiões corticais por meio do parâmetro de ordem de Kuramoto. A magnitude do parâmetro de ordem mede o grau de sincronização da rede através da avaliação da fase dos disparos neuronais. A importância de fazermos esta avaliação se justifica pelo fato de que algumas doenças neurodegenerativas são causadas pela presença de alta sincronização dos ritmos cerebrais. Neste sentido, a adição de um termo de acoplamento ao mapa de Rulkov faz com que todos os neurônios sincronizem-se em suas fases, tornando necessário aplicação de um método para controle da sincronização causada pelo acoplamento. Os resultados para o parâmetro de ordem de Kuramoto mostraram que nem todas as redes possuem os mesmos níveis de sincronização, sendo assim, algumas regiões parecem internamente mais sincronizadas que outras. Conforme o valor de ε_q aumenta, a rede tende à sincronização. Para a rede de redes a sincronização atinge valores relativamente altos, mas menores do que nas sub-redes.

A técnica que utilizamos para suprimir a sincronização neuronal consiste em aplicar uma perturbação por meio de um sinal externo. A perturbação será exercida após o monitoramento do campo médio das regiões corticais consideradas, e o sinal de *feedback*

será ajustado até que a sincronização da rede seja suprimida. O uso do sinal de controle da sincronização atuará nas regiões corticais após certo tempo, de modo que, o campo médio será computado sem e com a aplicação do controle *feedback*.

O fator de supressão foi medido pela variância do campo médio com e sem o controle do sinal de *feedback*, aplicado a determinado percentual de regiões corticais. O sucesso do método para nosso modelo é alcançado sempre que a condição $S > 1$ for atingida. A avaliação progressiva desta técnica foi necessária para observar a evolução da efetividade de S , em relação a quantidade de grupos de sub-rede aos quais foram aplicadas. Nossos resultados consideraram três tipos de topologia de redes complexas e três mapas de conexões cerebrais distintos.

Inicialmente, nosso objetivo era suprimir a sincronização em redes de redes, com a topologia de uma sub-rede livre de escala. A construção das sub-redes permitiram um grande número de conexões internas, que foram tomadas como conexões responsáveis pela ocorrência de uma sinapse química. Uma vez que a sub-rede estava sincronizada, calculamos o fator de supressão em percentual das regiões corticais. Para este tipo de rede a magnitude de S atingiu valores maiores que a unidade, quando perturbadas de 25% a 75% das sub-redes.

As redes livre de escala são caracterizadas pelos seus *hubs*, isto nos levou a questionar o papel que o *hub* desempenhava na dinâmica da rede. Dito, isto, computamos o fator de supressão apenas nos neurônios mais conectados para cada uma das 78 sub-redes do conectoma A. De forma surpreendente, nossos resultados mostram que o *hub* não desempenha um papel fundamental para diminuir a sincronização da rede, atingindo em pouquíssimos casos, um fator de supressão $S > 1$. Dado o modelo de construção da rede, resolvemos avaliar a sincronização em neurônios responsáveis pelas conexões de entrada, saída e a configuração entrada+saída. Para todas essas situações os resultados não se mostraram tão relevantes quando considerados percentuais de regiões corticais. Contudo, o fator de supressão atingiu resultados mais altos comparados apenas à análise do *hub*. Isto implica dizer que a topologia da rede livre de escala não desempenha um papel fundamental na medida de supressão da rede, entretanto, a composição das redes em um modelo de rede de redes, possui grande relevância para o sucesso do fator de supressão.

Mesmo com conectomas distintos, foi possível observar algumas semelhanças no espaço de parâmetros para uma rede livre de escala. De fato, algumas semelhanças podem ser traçadas, por exemplo, os menores valores de S são encontrados tanto utilizando o conectoma do gato quanto o conectoma B, se quando comparados ao conectoma A, especialmente para 25% e 50% das regiões corticais. No entanto, para 50% e 100% das áreas controladas, todos os conectomas mostram uma supressão menos eficiente.

Os resultados obtidos para as sub-redes de mundo pequeno, para os três conecto-

mas utilizados, apresentam algumas características entre si. O fator de supressão é mais relevante para 25% e 50% das regiões corticais perturbadas pelo controle. Para esses dois percentuais a magnitude da supressão é bem expressiva e bem visualizada no espaço de parâmetros. Em contrapartida, para 75% e 100% das sub-redes a aplicação do *feedback*, para os três conectomas, não é eficiente em suprimir a sincronização.

Quando consideradas sub-redes de topologia aleatória obtivemos a mesma semelhança no espaço de parâmetros para a representação de S . Alcançamos bons valores de supressão ao aplicar a perturbação em 25%, 50% e 75% das sub-redes. Dentre estes, os casos com menores valores de supressão ocorrem quando perturbamos 75% das regiões corticais. Ao aplicar a perturbação em 100% das sub-redes, para todos os casos apresentados, não foi observado supressão da sincronização no conjunto de simulações considerados e nem nos valores de parâmetros adotados.

É compreensível o fato de que não podemos fazer uma comparação direta dos resultados extraídos dos conectomas A, B e do gato, pois estes conectomas possuem uma quantidade diferente de regiões corticais e ainda, no caso do gato, pela diferença do mapeamento das funções cerebrais. Mas, em conclusão, podemos dizer que independente da representação da topologia que as sub-redes assumirão, os resultados são bem semelhantes, em termos do controle de sincronização. Em contrapartida, pudemos perceber também que em todas as topologias de redes utilizadas, o conectoma A apresentou os maiores valores para o fator de supressão, o que talvez indique uma maior densidade de conexões do conectoma A. E também que em todos os casos considerados, o sucesso do fator de supressão depende da quantidade de regiões corticais perturbadas pelo controle de *feedback*.

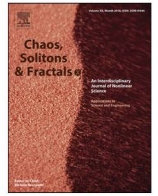
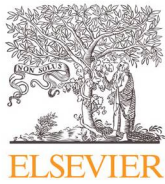
Como perspectiva futura pretendemos estender estas análises para um modelo de rede livre de escala, que utiliza como método de crescimento o modelo de Barabási-Bianconi, também conhecido como modelo *fitness*, para ajustar a probabilidade de conexões a cada adição de um novo nó na rede. A intenção será investigar se de fato, os *hubs* não desempenham um papel de grande relevância que possa ser utilizado na supressão da sincronização.

Parte desta tese foi publicada, em forma de artigo, na revista *Chaos, Solitons & Fractals* com o título *Bursting synchronization in neuronal assemblies of scale-free networks*, e trata apenas dos resultados obtidos para uma rede livre de escala, utilizando o conectoma A com 78 regiões corticais.

Apêndice A

Burst Synchronization in neuronal Assemblies of Scale-free Networks

Neste trabalho investigamos as propriedades de sincronização de um modelo de rede neuronal inspirado na arquitetura de conexão do córtex cerebral humano. O modelo neuronal é composto por uma rede de redes, onde cada uma delas é uma rede sem escala e as conexões entre elas são atribuídas de acordo com uma matriz de conectividade humana proposta por Lo e colaboradores [J. Neuroscience 30, 16876 (2010)]. A dinâmica neuronal é governada por mapa bidimensional e o acoplamento entre os neurônios e as diferentes regiões corticais ocorre por meio de sinapses químicas. A sincronização de burts é alcançada para certos valores da força de acoplamento químico no modelo de rede e pode estar relacionada à presença de alguns ritmos patológicos. A supressão total ou parcial dos disparos neuronais tem sido apontada como um mecanismo dinâmico subjacente às técnicas de estimulação cerebral profunda para mitigar tais patologias. Neste trabalho uma técnica de supressão de sincronização é empregada através da aplicação de um sinal externo baseado no campo médio retardado em certas áreas da rede neuronal. Nossos resultados mostram que a supressão da sincronização depende dos valores de retardo e intensidade do sinal aplicado.



Bursting synchronization in neuronal assemblies of scale-free networks

Adriane S. Reis^a, Kelly C. Iarosz^{b,c,d}, Fabiano A.S. Ferrari^e, Iberê L. Caldas^b,
Antonio M. Batista^{b,f}, Ricardo L. Viana^{a,*}

^a Physics Department, Federal University of Paraná, Curitiba, PR, Brazil

^b Physics Institute, University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

^c Faculdade de Telêmaco Borba, FATEB, Telêmaco Borba, 84266-010, PR, Brazil

^d Graduate Program in Chemical Engineering Federal Technological University of Paraná, Ponta Grossa, Paraná, 84016-210, Brazil

^e Institute of Engineering, Science and Technology, Federal University of the Valleys of Jequitinhonha and Mucuri, Janatiba, MG, Brazil

^f Department of Mathematics and Statistics, State University of Ponta Grossa, Ponta Grossa, PR, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 April 2020

Revised 8 October 2020

Accepted 26 October 2020

Available online 3 November 2020

Keywords:

Neuronal network

Scale-free

Synchronization

Suppression

ABSTRACT

We investigate the synchronization properties of a neuronal network model inspired on the connection architecture of the human cerebral cortex. The neuronal model is composed of an assembly of networks, where each one of them is a scale-free network and the connections between them are taken from a human connectivity matrix proposed by Lo and collaborators [J. Neuroscience **30**, 16876 (2010)]. The neuronal dynamics is governed by the Rulkov two-dimensional discrete-time map and the coupling between neurons and the different cortical regions occurs by means of chemical synapses. Individual neurons display bursting activity with characteristic phases and frequencies. Bursting synchronization is achieved for certain values of the chemical coupling strength in the network model and can be related to the presence of some pathological rhythms. The total or partial suppression of bursting synchronization has been pointed as a dynamical mechanism underlying deep brain stimulation techniques to mitigate such pathologies. In this work a synchronization suppression technique is employed through the application of an external signal based on the time-delayed mean field in certain areas of the neuronal network. Our results show that the suppression of synchronization depends on the values of the time delay and intensity of the applied signal.

© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The human brain consists of *circa* 10^{11} neurons, linked by $\sim 10^{15}$ connections, which corresponds to an average value of 10^4 synapses per neuron [1]. While we are far from a detailed knowledge of the connection architecture of the brain, there are many neuroanatomic evidences that neurons with similar features are grouped into clusters of 10^5 to 10^6 spatially localized cells [2,3]. Moreover, functional investigations use neuroimaging methods which reveal not only such clustering but also a hierarchical structure, i.e. neuronal clusters form larger clusters and so on, with different levels of description [4–6]. The human brain is one of the natural systems for which the term “complex network” is the most appropriately used, since there is a large number of nodes, connected by a myriad of synapses, and the whole structure exhibits hierarchical features.

Complex networks have been increasingly studied due to their applicability in many research fields like physics, biology and social science [7,8]. These networks can help to detect social relations [9,10], understand communities behavior and describe physical or mathematical systems [11]. A network is represented by a set of nodes linked to each other by edges [12]. There are many different types of networks of neuroscientific interest, as random (Erdős-Renyi) [13,14], small-world (Watts-Strogatz) [15], and scale-free (Barabasi-Albert) networks [16]. Small-world networks have been identified in many animal and human connectomes [17,18]. In particular, small-world properties have been observed in human brains affected by Alzheimer's disease [19].

Scale-free networks were first reported by Barabási and Albert with the intention of mapping the internet [16]. This type of network can be found in some biological systems, social networks, and also in neuronal assemblies [8,20]. In scale-free networks the number of connections per neuron satisfies a power-law probability distribution, so that highly connected neurons are connected, on average, with the other very connected neurons [21–23]. This

* Corresponding author.

E-mail address: viana@fisica.ufpr.br (R.L. Viana).

connection architecture is consistent with the fact that the neuronal network increases in size by the addition of new connections, and the last one, preferentially connects to a well connected neuron [11,24,25].

The local neuron dynamics can be described by a large number of mathematical models. One of most important, both physiologically and historically, are the Hodgkin-Huxley [28] equations. When large assemblies of Hodgkin-Huxley neurons are considered, the number of coupled differential equations can be often a problem for computer simulations. In this sense, sometimes it is better to use simpler models, which still retain some relevant aspects of the dynamics one has to consider.

This is the case, for example, of bursting neurons. While the Hodgkin-Huxley equations can be modified to include a slow calcium dynamics enabling us to describe bursting neurons [29], the resulting equations are relatively complicated to use in networks with a large number of neurons. If one is focusing on dynamical issues related to bursting dynamics, as it is in the present work, it would be justifiable to use simpler models, provided they keep some of the dynamical features to be considered. In our work we choose to describe neuron bursting dynamics by a discrete-time two-dimensional map proposed by Rulkov [30].

Assemblies of coupled Rulkov neurons have been shown to synchronize their bursting rhythms, depending on the strength of the coupling term. The presence of synchronized neuronal rhythms has been related to a number of pathologies such as Parkinson's disease, epilepsy and essential tremors [31–34]. One way to suppress neuronal synchronization is to apply electrical stimulus to specific targets in the brain, using a number of techniques collectively called *deep brain stimulation* [35,36]. The effectiveness of those techniques to mitigate pathological rhythms is a strong motivation for developing theoretical approaches that can suggest improved ways to apply external stimuli which suppress synchronization at a minimal cost [37–40].

The main goal of the present work is to investigate numerically the usefulness of a method for suppression of bursting synchronization through a feedback control technique, applying a signal in our neuronal network whose intensity depends on the time-delayed mean field. From the network point of view we can consider the brain as a clustered network, which is a network formed by interacting sub-networks [4]. In this case, the clusters are the sub-networks themselves, and neurons in a given sub-network can be connected with other neurons in the same or a different cluster [5,6]. Perhaps the simplest mathematical model in this sense would be a network of networks, with two levels of description: in the first level, each sub-network is a cluster of neurons linked by electric and chemical synapses. In the second level, each sub-network is a node of another network, where the connections are now of anatomical or functional type. For example, we can model the first level using small-world networks of individual networks and the second level using randomly chosen connections among individual neurons [42].

In the present work we use a scale-free connection architecture to the sub-networks and, for the second level, a human connectivity matrix, obtained experimentally by Lo and collaborators using MRI and tractography techniques [41]. In the first level each network is generated according to Barabási-Albert procedure [43,44]. The second level connects 78 scale-free sub-networks through a healthy human connectivity matrix and a neuronal activation function. The normalization of the coupling term depends on the amount of incoming and outgoing connections of the neurons that constitute the network. Since bursting synchronization is an expected effect for the coupled neurons we use an external time-delayed feedback signal and verify in what extent we suppress totally or partially synchronization.

This article is organized as follows: in Section 2, we introduce the procedure to construct the network of scale-free networks, the mathematical description of the neuron coupling and the discrete-time map used to generate bursting neuronal dynamics. In Section 3, we investigate the synchronization properties of the system using a number of numerical diagnostics: we assign a phase to the bursting dynamics and a suitably defined order parameter to quantify the presence of phase synchronization. Moreover, we introduce the technique used to suppress the neuronal synchronization using an external signal modulated by the time-delayed mean field, and investigate how the control parameters influence the effectiveness of the synchronization suppression so obtained. The last Section is devoted to our Conclusions.

2. Network model

2.1. Scale-free sub-networks

We consider a network of networks model where each sub-network is a scale-free network generated by the Barabási-Albert procedure. In the scale-free model new nodes tend to connect to the node that already has most connections. This construction mechanism gives the network two important characteristics: growth and preferential attachments, the latter being what gives rise to hubs, which are the most connected nodes of the network [16].

The Barabási-Albert procedure, for the growth of a scale-free network, can be described as follow: initially the network begins with one node, and, at each step of time a new node is added in the network according to the probability $\Gamma(k_i) = k_i / \sum_j k_j$. We construct 78 sub-networks, each of them with 200 nodes, according to this rule and set that each neuron must have at least two connections (incoming and outgoing). The scale-free networks are characterized by a degree probability distribution that follows a power-law $P(k) \propto k^{-\gamma}$, where $P(k)dk$ gives the probability of finding a node with degree between k and $k + dk$ [7,16]. In general for a scale-free network $2.0 < \gamma < 3.0$.

Fig. 1 (a)–(c) show numerical approximations to this distribution, with power-law fits with maximum (blue) and minimum (magenta) values for the power-law exponents. In Fig. 1(a) we present the distribution for all connections, with exponents $\gamma = 2.99$ (maximum) and minimum value is $\gamma = 2.02$ (minimum). The probability distribution of degrees for incoming connections have exponents $\gamma = 2.75$ and $\gamma = 2.00$ [Fig. 1(b)]. For the outgoing connections, [Fig. 1(c)], the maximum and minimum exponents are $\gamma = 2.91$ and $\gamma = 2.00$, respectively.

The connection is realized through synapses that can be of two types: chemical synapses, which are mediated through the release and absorption of a neurotransmitter; and the electrical synapses, based on the contact between two axonal terminals [26,27]. In this paper we consider chemical synapses only.

2.2. Human connectivity matrix

The human connectivity matrix used in the present model was built from data obtained by Lo and collaborators using Diffusion MRI tractography and automated anatomical labeling [41]. The brain cortex was divided into 78 areas with 39 cortical regions for each hemisphere. A node for this network is defined if there are at least 3 connected fibers assigned to that cortical area, the relative number of fibers describing the weight of each node. Fig. 2 illustrates the weighted connectivity matrix, where the weight of each node is 0 (white), 1 (magenta), 2 (cyan), and 3 (orange), representing no connections (or unknown), sparse, intermediate and dense connections, respectively [47].

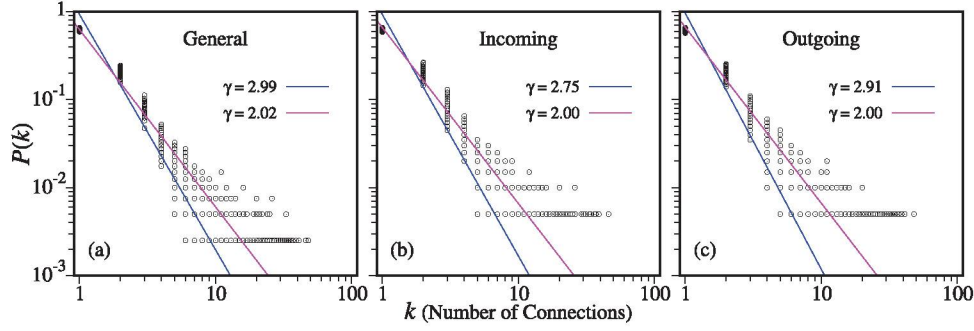


Fig. 1. Connection probability for 78 scale-free networks. The lines are power-law fits for two different values of the power-law exponent. Three cases are considered: (a) all connections, (b) incoming connections, (c) outgoing connections.

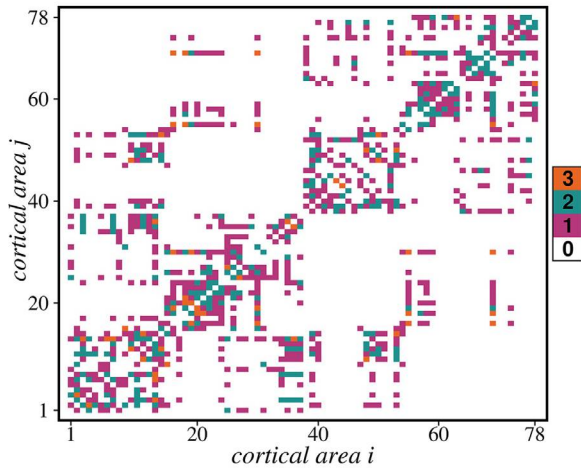


Fig. 2. Connectivity weighted matrix based on data obtained by Lo et al. [41]. The connection weights are indicated by a colorcode.

The model implementation in two levels is done as follows. The first level is composed by scale-free sub-networks obtained through the Barabási-Albert procedure. The corresponding adjacency matrix has elements equal to 1 if there is a connection between neurons i and j , and 0 otherwise. In the second level we will use the human connectivity matrix, which describes the connections between different cortical regions, that is, between different sub-networks. The connections between different cortical regions p and d are assigned by the following rule: we randomly choose (with uniform probability) a neuron i from sub-network p and a neuron j from sub-network d , with the same probability. The weights indicated by colors in Fig. 2 represent the number of randomly assigned connections between the cortical regions: the weights 1, 2 or 3 mean 50, 100 or 150 connections between neurons belonging to the cortical areas, respectively [47].

The resulting two-level symmetric connectivity matrix elements are denoted by $W_{(j,d)}^{(i,p)}$ which identifies how a neuron i , in the network p , is connected to a neuron j in the network d . As an example, from Fig. 2, the cortical regions $p = 40$ and $d = 2$ are connected with unity weight (magenta), representing 50 connections among randomly chosen neurons from the scale-free sub-networks corresponding to these cortical regions. Similarly the cortical regions $p = 78$ and $d = 77$ have a connection with weight 2 (cyan), i.e. there are out of 100 connections among neurons from these sub-networks.

2.3. Neuronal bursting dynamics

Since our goal is to investigate bursting synchronization, the neurons belonging to each cortical area must display bursting be-

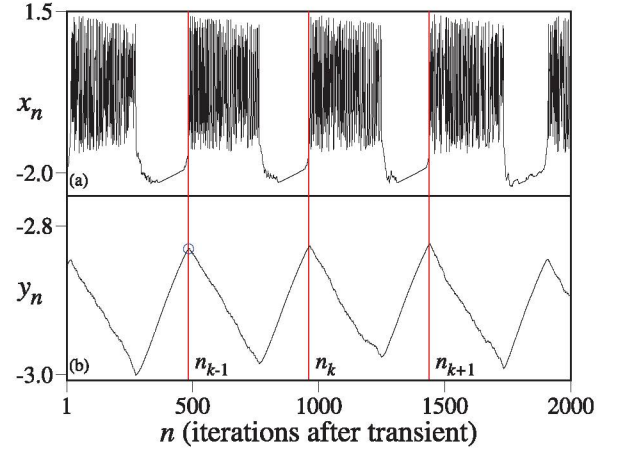


Fig. 3. Time series of the variables (a) x and (b) y for a neuron described by Rulkov's map (1)-(2) for $\alpha = 4.1$, $\sigma = 0.001$, and $\rho = -1.0$. In (b) we indicate the discrete times at which bursting cycles begin. The blue circle indicates a local maximum of the y variable. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

havior, even when isolated. Since we are more interested in the dynamics of the coupled network rather than the individual bursting behavior, we can choose a minimal model which exhibits bursting, like the two-dimensional discrete-time map proposed by Rulkov [30]:

$$x_{n+1} = f(x_n, y_n) = \frac{\alpha}{1 + x_n^2} + y_n, \quad (1)$$

$$y_{n+1} = y_n - \sigma(x_n - \rho), \quad (2)$$

where x_n represents the membrane potential and y_n is a recovery variable at discrete time $n = 0, 1, 2, \dots$, and α , ρ , σ are the parameters of the model.

Different combinations of ρ , σ and α give rise to different of neural firing patterns such as rest, spikes and bursts [30]. We will fix $\sigma = 0.001$, $\rho = -1.0$, and keep α within the interval $[4.1, 4.3]$ so as to have bursting behavior. One example is displayed in Fig. 3(a) and (b), which depict the time evolution of x and y variables, respectively, for $\alpha = 4.1$. The membrane potential presents bursting cycles beginning at local maximum of the y -variable [an example being the blue circle in Fig. 3(b)].

The dynamics of the network of coupled Rulkov neurons is given by

$$x_{n+1}^{(i,p)} = f(x_n^{(i,p)}, y_n^{(i,p)}) + A_n^{(i,p)}, \quad (3)$$

where $x_n^{(i,p)}$ and $y_n^{(i,p)}$ are the variables for a Rulkov neuron attached to the i th node belonging to the p th sub-network, where $i = 1, 2, \dots, 200$ (for each scale-free sub-network) and $p = 1, 2, \dots, 78$

(for the human connectivity matrix where each element is a sub-network). The coupling term $A_n^{(i,p)}$ represents the effect of the chemical synapses linking the (i, p) neuron to the rest of the network. Each neuron has at least two connections: one ingoing and other outgoing. There are no electrical synapses in our model, since electrical synapses require neuron membranes to be close enough to allow ion currents, and this would mean local couplings, which are not considered in a scale-free model for the sub-networks.

The expression for the coupling term, taking into account the two-level network structure (human connectivity matrix of scale-free sub-networks), is

$$A_n^{(i,p)} = \frac{\varepsilon}{k^{(i,p)}} \sum_{d=1}^N \sum_{j=1}^M W_{(j,d)}^{(i,p)} H(x_n^{(j,d)} - \theta) (x_n^{(i,p)} - V_{(j,d)}^{(i,p)}), \quad (4)$$

where ε is the coupling strength of the chemical synapses, $N = 78$ and $M = 200$ are the numbers of sub-networks and neurons in each sub-network, respectively.

The connectivity matrix is expressed by $W_{(j,d)}^{(i,p)}$ where j and i represent the neurons, and p and d represent the cortical regions. The neuronal activation function is given by the Heaviside unit-step function $H(x)$, and $\theta = -1.0$ is a threshold which takes on the same values for all neurons. The elements of the connection potential matrix are denoted $V_{(j,d)}^{(i,p)}$, which can be $+1.0$ or -0.5 if the chemical synapse is excitatory or inhibitory, respectively. We suppose that chemical synapses are 25% inhibitory and 75% excitatory [48], and the values of $V_{(j,d)}^{(i,p)}$ are randomly chosen according to this rule. The coupling term is normalized by the number of connections, given by

$$k^{(i,p)} = \sum_{d=1}^N \sum_{j=1}^M H(W_{(j,d)}^{(i,p)}). \quad (5)$$

3. Results and discussion

3.1. Bursting synchronization

The bursting activity is periodic and can be described by a geometric phase which increases by 2π at each bursting cycle. As shown in Fig. 3(b), the beginning of each cycle occurs at a local maximum of the variable y , and we denote by n_k the instant of time at which the k th burst starts [see Fig. 3(b)]. If we consider that the difference between n_k and n_{k+1} is the time when the next cycle of bursts starts, we can define a phase that grows 2π as $n_k \leq n \leq n_{k+1}$ [53] as

$$\varphi_n = 2\pi k + 2\pi \frac{n - n_k}{n_{k+1} - n_k}. \quad (6)$$

There is bursting synchronization if two or more neurons start their bursting cycles approximately at the same time, even when the spiking may be not correlated. Using the above defined bursting phase this means that the phases are equal, up to a given tolerance. For an assembly of bursting neurons, it is convenient to measure the synchronization from the Kuramoto's order parameter magnitude [49–52] at time n

$$R_n = \frac{1}{N_T} \left| \sum_{j=1}^{N_T} \exp(i\varphi_n^{(j)}) \right|, \quad (7)$$

where $\varphi_n^{(j)}$ is the bursting phase for the j th neuron at time n . The values of R_n are expected to oscillate with time, and have a convergent behavior if we wait a transient time n_0 , in such a way that we compute a time average $R_m = 1/(n_1 - n_0) \sum_{n=n_0}^{n_1} R_n$ for n_1 large enough. If the neurons are totally synchronized we have $R_m = 1$ and, if they are completely non-synchronized $R_m = 0$. Partial synchronization is thus characterized by the range $0 < R_m < 1$ [49,51].

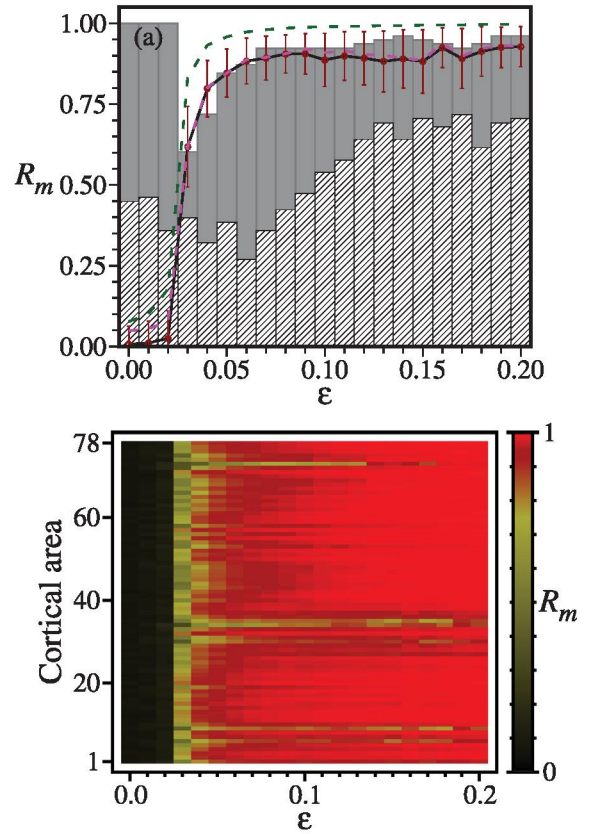


Fig. 4. (a) The dark curves represent the average Kuramoto order parameter as function of the chemical synaptic strength. The dashed curves delimit the maximum (dark-green) and minimum (magenta) values of R_m . The gray vertical bars represent a fraction of the sub-networks that has values of R_m larger than for the overall network. The hatched vertical bars represent the quantity of sub-networks for which R_m is beyond a plus or minus deviation δ , which is indicated by the red bars. (b) Average Kuramoto order parameter (in colorscale) for all 78 cortical areas. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

The definition (7) can be applied to a sub-network, for which $R_m(p)$ denotes the mean order parameter magnitude for the p th cortical area, and j runs from 1 to $N_T = 200$. If it is applied to the network as a whole, then $N_T = NM = 78 \times 200$. Fig. 4(a) displays the variation of the order parameter magnitude of the entire network R_m as a function of the coupling coefficient ε . We used $n_0 = 10^5$ and $n_1 - n_0 = 2 \times 10^3$. Since the initial conditions for the neurons are randomly chosen we have repeated each computation for 4 sets of distinct initial conditions $(x_0^{(i,p)}, y_0^{(i,p)})$. There is an abrupt growth in the value of R_m occurring for a value of ε inside the interval $(0.02, 0.03)$, after which R_m has small fluctuations near its maximum value of about 0.8. Accordingly we also computed the mean order parameter magnitude for each sub-network. Since there are too many of them to show, it suffices to exhibit the maximum and minimum values of R_m for each value of ε . This is indicated in Fig. 4(a) by dashed curves for the minimum (magenta) and maximum (dark-green) values of the order parameter, respectively, calculated for the individual sub-networks, provided they have a greater value of R_m than for the overall network. Hence the magenta dashed curve is expected to be close to the dark curve for the whole network, what is indeed observed in Fig. 4(a).

The quantity of sub-networks whose Kuramoto order parameter is between the dashed lines is also represented in Fig. 4(a) as a fraction of the total sub-networks by gray vertical bars for each value of ε . A significant fraction of the subnetworks presents

greater synchronization than the composition of all of them. For values of $\varepsilon < 0.02$, all sub-networks are more synchronized than the overall network. Similarly, for $\varepsilon > 0.06$, more than 90% of the sub-networks presents this feature, indicating that the sub-networks are internally synchronized, but are not synchronized with each other. The hatched vertical bars represent the quantity of sub-networks whose values of R_m are beyond a plus or minus deviation given by

$$\delta = \sqrt{\frac{1}{M} \sum_{i=1}^M (R_m - R_m^{(i)})^2} \quad (8)$$

and are represented in Fig. 4(a) by error bars for the black curve of the entire network R_m . Comparing these error bars with the hatched vertical bars we see that the sub-network order parameter $R_m(p)$ is always less than a deviation from the average order parameter of the network R_m . This deviation illustrates the disparity between the synchronization degrees within each sub-network and the overall network. Large values for deviation are associated with much more or less synchronized sub-networks than the composition of all networks. We emphasize that the order parameter magnitude of the whole network R_m is typically different from the values averaged over the sub-networks $\bar{R} = (1/N) \sum_{p=1}^N R_m(p)$.

The differences among the synchronization levels of the various cortical areas can be appreciated in Fig. 4(b), which depicts the average Kuramoto order parameter $R_m(p)$ for all 78 cortical areas as a function of the chemical synaptic strength ε . The threshold of synchronization is $\varepsilon \approx 0.02$ for all cortical areas. On the other hand, if ε is large enough nearly all areas become synchronized. For intermediate values of ε the average Kuramoto order parameter increases as ε grows, reaching different phase synchronization values. On comparing Fig. 4(a) and (b) we can identify those cortical areas that, although internally synchronizes, fail to synchronize with each other. This is particularly true for a number of cortical areas between 1 and 10, 30 and 40, 70 and 78. They are just those highly connected cortical areas shown in the connectivity matrix of Fig. 2.

3.2. Suppression of bursting synchronization

As we commented in the Introduction, bursting synchronization may not be a desirable behavior for the network, since neuronal synchronization has been related with a number of diseases like Parkinson, epilepsy, and essential tremor. Hence, once we know that the network as a whole or its sub-networks are synchronized, we are interested to investigate ways to mitigate or even suppress synchronization. Many techniques have been proposed to accomplish this task, collectively called *deep brain stimulation*. One of these techniques consists in applying an external electric signal to the parts of the brain, what would imply in a time-dependent term added to the membrane potential x in Eq. (3) for the coupled Rulkov neurons.

If this signal is a simple harmonic function of the form $B \sin(\omega n)$, where B and ω are the amplitude and frequency, respectively, this procedure has been shown to diminish bursting synchronization levels. However the usefulness of this function is limited by the large amplitudes needed and/or the large number of neurons that have to be excited to produce such effect. An alternative procedure consists in monitoring the mean field and adjusting the signal amplitude to the desired effect, what also includes a time delay due to the need of computing in real time the mean field. This can be included by means of a delayed feedback signal $\mathcal{F}_n(p, \tau)$, to be applied to the cortical region p with a delay time τ [54,55]. Thus, the mean field is incorporated to the fast variable Rulkov's map:

$$x_{n+1}^{(i,p)} = f(x_n^{(i,p)}, y_n^{(i,p)}) + A_n^{(i,p)} + \varepsilon_F \mathcal{F}_n(p, \tau), \quad (9)$$

where ε_F is the feedback signal intensity and τ is the time delay. The delayed mean field term for the cortical region p is the network average of the membrane potential for each neuron therein

$$\mathcal{F}_n(p, \tau) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M x_{n-\tau}^{(i,p)}. \quad (10)$$

If the (uncontrolled) sub-network p is synchronized at a given time n , the current mean field $\mathcal{F}_n(p, \tau = 0)$ is nearly equal to the evolution of x_n for each neuron, which is characterized by a large oscillation in the amplitude and with a relatively large variance $\text{Var}(\mathcal{F}_n(p, \tau = 0))$. On the contrary, if the sub-network is completely non-synchronized the mean field will have a low amplitude fluctuation around zero, that is a low variance. Since the goal of the control procedure is to reduce the synchronization level, we expect that on applying the control term with amplitude ε_F , the variance of the mean field with control should be the smallest possible. Pikovsky and Rosenblum proposed the following synchronization suppression factor [56],

$$S = \sqrt{\frac{\text{Var}(\mathcal{F}_n(p, \tau = 0))}{\text{Var}(\mathcal{F}_n(p, \tau))}}. \quad (11)$$

where $\text{Var}(\mathcal{F}_n(p, \tau = 0))$ and $\text{Var}(\mathcal{F}_n(p, \tau))$ are the mean field variances without and with the feedback signal input, respectively. Since $\text{Var}(\mathcal{F}_n(p, \tau = 0)) \neq 0$ an efficient suppression of synchronization is characterized by $S > 1$, i.e., the higher S is, the better is the suppression effect. Conversely a value $0 < S < 1$ would imply reinforcement of the synchronization, an effect clearly undesirable.

Using our network model the time-delayed feedback control signal (9) was applied on a certain number of randomly chosen cortical areas, for four different proportions of cortical areas, starting at 25% until reaching 100% of the areas, as illustrated in Fig. 5. The actual number of cortical regions to which the control was applied has been rounded up. The left panels of Fig. 5 show the suppression coefficient S (actually its natural logarithm in a colorscale) as a function of the control amplitude ε_F and time delay τ , whereas the right panels show curves of S as a function of ε_F for different values of τ .

The log-colorscale for S is convenient since it is a heat-map: blue regions are cases for which the suppression reaches satisfactory values and red regions correspond to reinforcement of synchronization, which is undesirable. When the control term is applied to 25% of the cortical regions all regions of the control parameter plane yield good suppression of synchronization [Fig. 5(a)], S reaching a maximum value of 2.58 for time-delay $\tau = 160$ [Fig. 5(b)]. In this way the region that presents the high values for suppression is between $\tau = 140$ and 180 and ε_F between 0.20 and 0.30.

When 50% of the cortical regions are controlled, we notice the presence of a small region in red that indicates that the method has a result in opposite to what we want, i.e., the region in red shows where the synchronization is not suppressed but stimulated by the application of feedback technique [Fig. 5(c)]. However the regions for which the control is efficient against synchronization yield values of S higher than 3.0 for time-delay 140 (measured in units of discrete time used in the map) [Fig. 5(d)]. The best values of suppression in this case lie in the intervals $\tau = 120$ to 160.

When we increase the percentage of cortical regions disturbed by feedback to 75%, the suppression method begins to present much larger synchronization stimulus regions than for the 25% and 50% cases [Fig. 5(e)-(f)]. Finally when we disturb 100% of the cortical regions it is clearly visible that the undesirable cases take over of almost every parameter space [Fig. 5(g)-(h)]. Nevertheless the best values of suppression for 75% and 100% of control regions are from $\tau = 100$ to 140 and from $\tau = 180$ to 200, respectively.

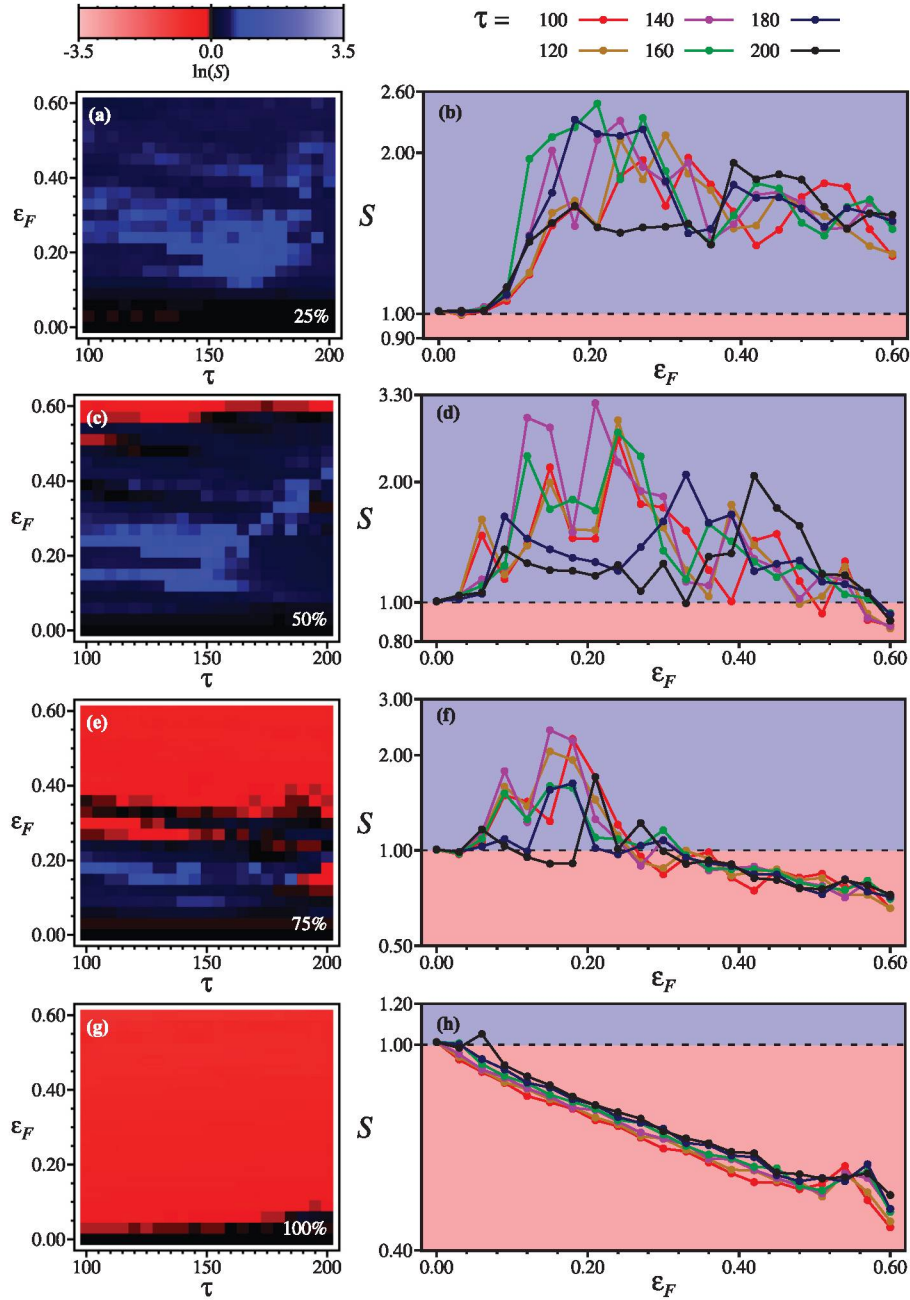


Fig. 5. Synchronization suppression factor (in log-colorscale) as a function of the control amplitude ε_F and time-delay τ when the control is applied to (a) 25%, (c) 50%, (e) 75%, and (g) 100% of the cortical areas in the human connectivity matrix and chemical coupling strength $\varepsilon = 0.2$. The corresponding variation of S with ε_F and various values of τ is depicted in (b), (d), (f), and (h). Values of $S > 1$ correspond to synchronization suppression.

As dealing with a scale-free model we have the presence of hubs in our networks. Hubs are formed due to the preferential attachment characteristics in the growth of a scale-free network and have the highest degree of each sub-network. In a hypothetical experiment for deep brain stimulation a probe used to inject an electric signal would be placed in a certain place of a cortical area. If by chance this probe is applied to a neuron hub, we will have a different effect in comparison with other, low-connected neurons belonging to a given cortical area.

The efficiency of synchronization suppression we observed due to the external time-delayed control signal displays qualitatively similar features if we changed the networks in each cortical area from scale-free to a random (Erdős-Renyi) [13] and a small-world network [15]. As the percentage of perturbed cortical areas is in-

creased this similarity is even greater. Moreover, instead of the human connectivity matrix we repeated our numerical simulations using the cat cerebral cortex matrix, with information from the neuroanatomical tract-tracing experiments collected and organized by Scannell and coworkers [45,46,57]. In this matrix the cat cerebral cortex has been divided into 65 cortical areas, interconnected by fibers of axons [19].

We also used another dataset from the PIT Bioinformatics Group data available at <https://braingraph.org/cms/human/> in addition to Lo's data [58]. The connectomes were generated from MRI scans obtained from the Human Connectome Project [59–61]. They have computed structural connectomes of 426 human subjects in five different resolutions of 83, 129, 234, 463, and 1015 nodes and several edge weights. We choose the matrix that has 83 cortical

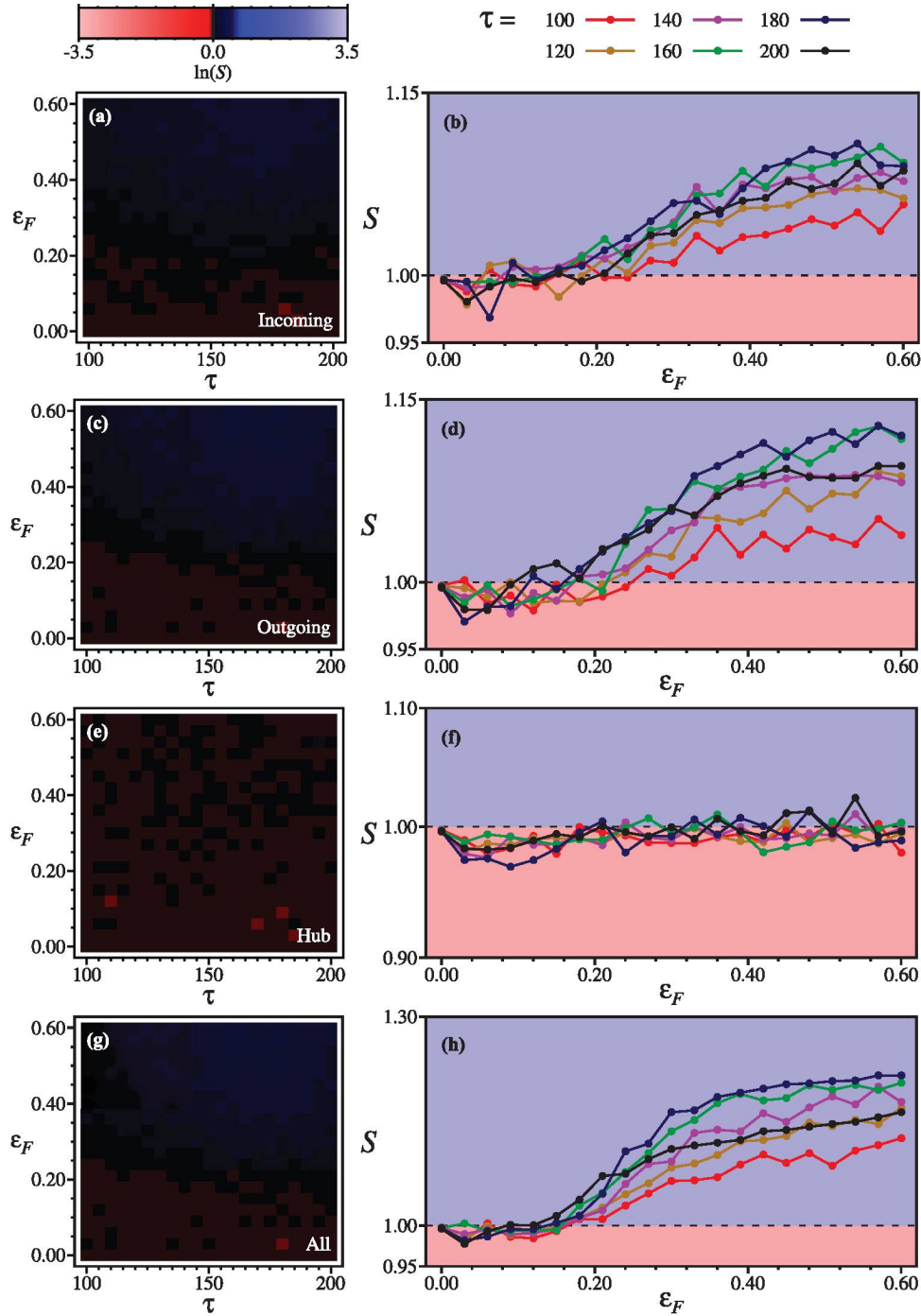


Fig. 6. Synchronization suppression factor (in log-colorscale) as a function of the control amplitude ε_F and time-delay τ when the control is applied to 100% of the cortical areas in the human connectivity matrix and chemical coupling strength $\varepsilon = 0.2$. The control was applied to neuron hubs only (a), neurons with incoming (b) and outgoing (c) connections, and the whole network (d). The corresponding variation of S with ε_F and various values of τ is depicted in (b), (d), (f), and (h). Values of $S > 1$ correspond to synchronization suppression.

regions and 1064 brains. Among these 1064 brains, we chose 20 of them. Quantitatively, the results are not the same as Lo's data, but qualitatively they indicate similar results, suggesting that our results are not limited to a specific network model or database.

In scale-free networks we can devise three different ways of applying the time-delayed feedback signal: we can either apply the signal to a single neuron hub, or the nodes with incoming and outgoing connections. The sum of these three contributions gives the total number of neurons in the network. Accordingly, the left panels in Fig. 6 represent (in a log-colorscale) the suppression coefficient

S as a function of the signal amplitude ε_F and time delay τ ; and the right panels show plots of S against ε_F for some selected values of τ .

When we apply the control on the hubs only (one for each cortical area) we have a quite poor performance since the values of S are either less than unity or with slightly higher values [Figs. 6(a)-(b)], even when ε_F is as large as 0.50. Better results are obtained when the control is applied to all neurons with incoming connections [Fig. 6(c)-(d)], specially if $\varepsilon_F > 0.20$. A similar situation occurs if the control is applied to neurons with outgoing connections

[Fig. 6(e)–(f)]. The effect of applying the control on all neurons of the network is illustrated by Fig. 6(g)–(h). There results that the hubs, although better connected than the remaining neurons in a sub-network, yield an effect that is much weaker than the totality of the neurons are considered. Hence, strictly from the control point of view, the scale-free architecture does not play a pivotal role.

4. Conclusions

In this paper we present results of numerical simulations of a network of networks model with scale-free properties for the human cerebral cortex, through chemical couplings considering as local dynamics the Rulkov map. The model was built so that the connections between the cortical regions are given by an experimentally obtained connectivity matrix and the connections within a cortical area were obtained from the Barabasi-Albert procedure. Individual Rulkov neurons are set to exhibit bursting behavior and we focus on bursting synchronization and possible ways to partial or total suppression of synchronized behavior, having in mind potential applications for the mitigation of pathological rhythms.

Model parameters were chosen so as to ensure bursting synchronization of the network. If the strength of chemical synapses is relatively small there is no synchronization at all, and after a threshold the neurons of different cortical areas become increasingly synchronized but the cortical areas themselves are not mutually synchronized. This could be regarded as a situation more realistic, since pathological rhythms have been related to synchronized behavior of small parts of the brain. It is only for sufficiently large values of the coupling strength that the network becomes synchronized as a whole. A macrosynchronization of this kind is not likely to occur in practice, though, what suggests a limit for the values of the chemical synapse strength within the context of this model.

The control of synchronized behavior was modelled using a time-delayed feedback signal, which takes into account the local mean field. We address the question of how to choose parameters that yield the best performance with regard to the suppression of synchronization. Our main result is that the efficiency of suppression actually decreases with the percentage of the cortical areas subjected to the external control. In fact, the mechanism of suppression of synchronization is to induce neurons to desynchronize their individual behaviors due to a relatively weak external perturbation. However, if the latter is too strong, as it is the case when many cortical areas are controlled, *the neurons start synchronizing with the external signal* and the net result is a reinforcement of the effect which we wish to suppress.

Another result of our numerical investigation is that the internal scale-free structure of cortical areas, characterized by the presence of highly connected neuron hubs, does not play a key role in the suppression of synchronization. Since in an artificial neuronal network we know in advance what are the hubs for each cortical area, we were able to compare a control applied on the hubs with those applied to the rest of the network, showing that a hypothetical choice of hubs does not yield significative results for the synchronization suppression.

As a concluding remark, we have applied the same control technique to similar neuronal network models for which the lower level networks have also random and small-world networks, and the higher level connectivity matrix is taken from data obtained for other human and mammals neuronal connection matrices. In all these numerical simulations we obtained results with qualitatively similar features, suggesting that our results are not limited to the particular network model used in the present work.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

CRediT authorship contribution statement

Adriane S. Reis: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Resources, Software, Supervision, Validation, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Kelly C. Iarosz:** Data curation, Investigation, Methodology, Validation, Visualization, Writing - review & editing. **Fabiano A.S. Ferrari:** Data curation, Investigation, Methodology, Validation, Visualization, Writing - review & editing. **Iberê L. Caldas:** Data curation, Investigation, Methodology, Validation, Visualization, Writing - review & editing. **Antonio M. Batista:** Data curation, Investigation, Methodology, Validation, Visualization, Writing - review & editing. **Ricardo L. Viana:** Conceptualization, Funding acquisition, Methodology, Project administration, Resources, Supervision, Validation, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing.

Acknowledgments

This study was possible by partial financial support from the following agencies: Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), and São Paulo Research Foundation (FAPESP) process numbers 2018/03211-6. The authors are also thankful to MSc. Eduardo L Brugnago for the help given in the treatment of some images and for the constructive discussions.

References

- [1] Buzsáki G. Rhythms of the Brain. Oxford University Press; 2006. ISBN:9780195301069
- [2] Hilgetag CC, Kaiser M, Graben PB, Zhou C, Thiel M, Kurths J. Lectures in Supercomputational Neuroscience (Dynamics in Complex Brain Networks). Springer; 2008. ISBN:9783540731597
- [3] Zamora-López G, Zhou C, Kurths J. Exploring brain function from anatomical connectivity. Front Neurosci 2011;5:83.
- [4] Zamora-López G, Zhou C, Kurths J. Graph analysis of cortical networks reveals complex anatomical communication substrate. Chaos 2009;19:015117.
- [5] Zhao M, Zhou C, Liu J, Lai CH. Competition between intra-community and inter-community synchronization and relevance in brain cortical networks. Phys Rev E 2011;84:016109.
- [6] Wang S-J, Hilgetag CC, Zhou CS. Sustained activity in hierarchical modular neural networks: self-organized criticality and oscillations. Front Comput Neurosci 2011;5:30.
- [7] Barabási A-L. Linked: How everything is connected to everything else and what it means. Plume 2003. ISBN: 0452284392
- [8] Dorogovtsev S, Mendes JF. Evolution of networks. Adv Phys 2002;1079–187.
- [9] Milgram S. The small-world problem. Psychol Today 1967;61–7.
- [10] Travers J, Milgram S. An experimental study of the small world problem. Sociometry 1969;425–43.
- [11] Estrada E. The structure of complex networks. New York: Oxford University Press; 2011.
- [12] Strogatz S. Exploring complex networks. Nature 2001;410:268–76.
- [13] Erdős P, Rényi A. On random graphs i. Publicationes Math 1959;6:290–7.
- [14] Bollobás B. Random Graphs. Cambridge University Press; 2001. ISBN 0-521-79722-5
- [15] Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. Nature 1998;393(6684):440–2.
- [16] Barabási A-L, Albert R. Emergence of scaling in random networks. Science 1999;286:507–12.
- [17] Sporns O, Zwi JD. The small world of the cerebral cortex. Neuroinformatics 2004;2:145–62.
- [18] Bassett DS, Bullmore E. Small world brain networks. Neuroscientist 2006;12:512–23.
- [19] Coninck JCP, Ferrari FAS, Reis AS, Iarosz KC, Caldas IL, Batista AM, Viana RL. Network properties of healthy and Alzheimer brains. Physica A 2020;547:124475.
- [20] Albert R. Scale-free networks in cell biology. J Cell Sci 2005;4947–57.
- [21] Chialvo DR. Critical brain networks. Physica A 2004;32004:756–65.

- [22] Sporns O, Chialvo DR, Kaiser M, Hilgetag CC. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends Cogn Sci* 2004;8:418–25.
- [23] Equiluz VM, Chialvo DR, Cecchi GA, Buliki M, Apkarian AV. Scale-free brain functional networks. *Phys Rev Lett* 2005;94(018102):1–4.
- [24] Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, Chavez M, Hwang DU. Complex networks: structure and dynamics. *Phys Rep* 2006;424(4):175–308.
- [25] Newman MEJ. The structure and function of complex networks. *SIAM Rev* 2003;45(2):167–256.
- [26] Guyton AC, Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. Philadelphia: Elsevier; 2011. ISBN: 1455755699
- [27] Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects. Raven Press; 1999. ISBN:9780881673432
- [28] Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* 1952;117(4):500–44.
- [29] Shorten PR, Wall DJN. A Hodgkin-Huxley model exhibiting bursting oscillations. *Bull Math Biol* 2000;62:695–715.
- [30] Rulkov NF. Regularization of synchronized chaotic bursts. *Phys Rev Lett* 2001;86(1):183–6.
- [31] Beutler A, Titcombe MS, Richer F, Gross C, Guehl D. Effect of deep brain stimulation on amplitude and frequency characteristics of rest tremor in Parkinson's disease. *Thalamus Rel Syst* 2001:203–11.
- [32] Jiruska P, Curtis M, Jefferys JGR, Schevon CA, Schiff SJ, Schindler K. Synchronization and desynchronization in epilepsy: controversies and hypotheses. *J Physiol* 2013;591(4):787–97.
- [33] Schnitzler A, Munks C, Butz M, Timmermann L, Gross J. Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Mov Disord* 2009;24:1629–35.
- [34] Benito-León J, Serrano JI, Louis ED, et al. Essential tremor severity and anatomical changes in brain areas controlling movement sequencing. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;6(1):83–97.
- [35] Morten LK, Ned J, Sarah LFO, Tipu ZA. Translational principles of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurosci* 2007:623–35.
- [36] Deep-Brain Stimulation for Parkinsons Disease Study Group, et al. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *N Engl J Med* 2001;345(13):956–63.
- [37] Batista CAS, Lopes SR, Viana RL, Batista AM. Delayed feedback control of bursting synchronization in a scale-free network. *Neural Netw* 2010;114–24.
- [38] Lameu EL, Batista CAS, Batista AM, Iarosz K, Viana RL, Lopes SR, Kurths J. Suppression of bursting synchronization in clustered scale-free ("rich-club") neuronal networks. *Chaos* 2012:043149.
- [39] Protachevitz PR, Borges RR, Borges FS, Iarosz KC, Caldas IL, Lameu EL, et al. Synchronous behaviour in cortico-cortical connection network of the human brain. *Physiol Meas* 2018:074006.
- [40] Mugnaine M, Reis AS, Borges FS, Borges RR, Ferrari FAS, Iarosz KC, et al. Delayed feedback control of phase synchronization in a neuronal network model. *Eur Phys J – Spec Top* 2018;227:1151–60.
- [41] Lo C-Y, Wang P-N, Chou K-H, Wang J, He Y, Lin C-P. Diffusion tensor tractography reveals abnormal topological organization in structural cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2010;30(50):16876–85.
- [42] Batista CAS, Lameu EL, Batista AM, Lopes SR, Pereira T, Zamora-López G, Kurths J, Viana RL. Phase synchronization of bursting neurons in clustered small-world networks. *Phys Rev E* 2012;86:016211.
- [43] Batista CAS, Batista AM, Pontes JCA, Viana RL, Lopes SR. Chaotic phase synchronization in scale-free networks of bursting neurons. *Phys Rev E* 2007;76(1):016218.
- [44] Batista CAS, Batista AM, Pontes JCA, Lopes SR, Viana RL. Bursting synchronization in scale-free networks. *Chaos Solitons Fractals* 2009;41(5):2220–5.
- [45] Scannell JW, Young MP. The connectional organization of neural systems in the cat cerebral cortex. *Curr Biol* 1993;3:191.
- [46] Scannell JW, Blakemore C, Young MP. Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. *J Neurosci* 1995;15:1463.
- [47] Ferrari FAS, Viana RL, Reis AS, Iarosz KC, Caldas IL, Batista AM. A network of networks model to study phase synchronization using structural connection matrix of human brain. *Physica A* 2018;496:162–70.
- [48] Lee TW. Network balance and its relevance to affective disorders: dialectic neuroscience. New York: Pronoun; 2016.
- [49] Kuramoto Y. Chemical oscillations, waves, and turbulence. 8th ed. Berlin: Springer-Verlag; 1984.
- [50] Kuramoto Y. Self-entrainment of a population of coupled non-linear oscillators. *Lect Notes Phys* 1975;39:420–2.
- [51] Arenas A, Díaz-Guilera A, Kurths J, Moreno Y, Zhou C. Synchronization in complex networks. *Phys Rep* 2008;469(3):93–153.
- [52] Strogatz SH. From kuramoto to crawford: exploring the onset of synchronization in populations of coupled oscillators. *Physica D* 2000;143(1):1–20.
- [53] Ivanchenko MV, Osipov GV, Shalfeev VD, Kurths J. Phase synchronization in ensembles of bursting oscillators. *Phys Rev Lett* 2004;93(13):134101.
- [54] Rosenblum M, Pikovsky A. Delayed feedback control of collective synchrony: an approach to suppression of pathological brain rhythms. *Phys Rev E* 2004;70:041904.
- [55] Batista CAS, Lopes SR, Viana RL, Batista AM. Delayed feedback control of bursting synchronization in a scale-free neuronal network. *Neural Netw* 2010;23(1):114–24.
- [56] Rosenblum M, Pikovsky A. Controlling synchronization in an ensemble of globally coupled oscillators. *Phys Rev Lett* 2004;92:114102.
- [57] Scannell JW, Burns GAPC, Hilgetag CC, O'Neil MA, Young MP. The connectional organization of the cortico-thalamic system of the cat. *Cerebral Cortex* 1999;9(3):277–99.
- [58] Braingrap.org. the network of the brain. <https://braingraph.org/cms/2020> [accessed on September 25,2020].
- [59] Kerepesi C, Szalkai B, Varga B, Grolmusz G. The braingraph.org database of high resolution structural connectomes and the brain graph tools. *Cogn Neurodyn* 2017;11(5):483–6. doi:10.1007/s11571-017-9445-1.
- [60] Szalkai B, Kerepesi C, Varga B, Grolmusz V. High-resolution directed human connectomes and the consensus connectome dynamics. *PLoS ONE* 2019;14(4):e0215473. doi:10.1371/journal.pone.0215473.
- [61] Kerepesi C, Szalkai B, Varga B, Grolmusz V. How to direct the edges of the connectomes: dynamics of the consensus connectomes and the development of the connections in the human brain. *PLoS ONE* 2016;206(11(6)):e0158680. doi:10.1371/journal.pone.0158680.

Referências Bibliográficas

- [1] A. C. Guyton and J. E. Hall. *Tratado de Fisiologia Médica*. Elsevier, Rio de Janeiro, 12th edition, 2011.
- [2] S. Herculano-Houzel. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3:31, 2009.
- [3] S. Ackerman. *Discovering the Brain*. National Academies Press (US), Washington (DC), 1992.
- [4] F. Aboitiz, D. Morales, and J. Montiel. The evolutionary origin of the mammalian isocortex: Towards an integrated developmental and functional approach. *Behavioral and Brain Sciences*, 26(5):535–552, 2003.
- [5] J. H. Kaas. Neocortex in early mammals and its subsequent variations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1225:28–36, 2011.
- [6] S. Olkowicz, M. Kocourek, K. Radek R. Lučan, M. Porteš, T. W Fitch, S. Herculano-Houzel, and P. Němec. Birds have primate-like numbers of neurons in the forebrain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(26):7255–7260, 2016.
- [7] A. C. Guyton. *Fisiologia Humana*. Interamericana, Rio de Janeiro, 5th edition, 1981.
- [8] E. K. Beck, E. M. Scheeren, G. N. N. Nogueira, V. L. S. N. Button, E. B. Neves, and P. Nohama. Action potential: from excitation to neuron adaption. *Fisioter. Mov*, 24(3):535–547, 2011.
- [9] L. S. Constanzo. *Physiology*. Springer, Philadelphia, 5th edition, 2014.
- [10] A. Hodgkin and A. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 117:500–544, 1952.
- [11] N. F. Rulkov. Modelling of spiking-bursting neural behavior using two-dimension map. *Phys. Rev. E*, 65:41922, 2002.
- [12] C. A. S. Batista, A. M. Batista, J. A. C. de Pontes, R. L. Viana, and S. R. Lopes. Chaotic phase synchronization in scale-free networks of bursting neurons. *Phys. Rev. E*, 76(1):016218, 2007.

- [13] C. A. S. Batista, A. M. Batista, J. C. A. Pontes, S. R. Lopes, and R. L. Viana. Bursting synchronization in scale-free networks. *Chaos, Solitons & Fractals*, 41(5):2220–2225, 2009.
- [14] N. F. Rulkov. Regularization of synchronized chaotic bursts. *Phys. Rev. Lett.*, 86(1):183–186, 2001.
- [15] D. R. Chialvo. Generic excitable dynamics on a two-dimensional map. *Chaos, Solitons & Fractals*, 5(3):461–479, 1995.
- [16] D. R. Chialvo and A. V. Apkarian. Modulated noisy biological dynamics: three examples. *Journal of Statistical Physics*, 70:375–390, 1993.
- [17] A-L. Barabási. *Linked: The New Science of Networks*. Perseus Publishing, Massachusetts, 1st edition, 2002.
- [18] S. H. Strogatz. *Nonlinear Dynamics and Chaos: With Applications to Physics, Biology, Chemistry and Engineering*. Westview Press, Massachusetts, 2nd edition, 2000.
- [19] F. Mormann, K. Lehnertz, P. David, and C. E. Elger. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 144(3):358–369, 2000.
- [20] P. Jiruska, M. Curtis, J. G. R. Jefferys, C. A. Schevon, S. J. Schiff, and K. Schindler. Synchronization and desynchronization in epilepsy: controversies and hypotheses. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 591(4):787–97, 2013.
- [21] A. Schnitzler, C. Munks, M. Butz, L. Timmermann, and J. Gross. Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Mov Disord*, (24):1629–35, 2009.
- [22] J. Benito-León, J.I. Serrano, and E. D. Louis et al. Essential tremor severity and anatomical changes in brain areas controlling movement sequencing. *Ann Clin Transl Neurol*, 1(6):83–97, 2018.
- [23] J. C. A. Pontes, R. L. Viana, S. R. Lopes, C. A. S. Batista, and A. M. Batista. Bursting synchronization in non-locally coupled maps. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 387(16):4417–4428, 2008.
- [24] E. L. Lameu, F. S. Borges, R. R. Borges, K. C. Iarosz, I. L. Caldas, A. M. Batista, R. L. Viana, and J. Kurths. Suppression of phase synchronisation in network based on cat’s brain. *Chaos*, 26:043107, 2016.

- [25] E. L. Lameu, C. A. S. Batista, A. M. Batista, K. C. Iarosz, R. L. Viana, S. R. Lopes, and J. Kurths. Suppression of bursting synchronization in clustered scale-free (rich-club) neuronal networks. *Chaos*, 22:043149, 2012.
- [26] C. A. S. Batista, S. R. Lopes, R. L. Viana, and A. M. Batista. Delayed feedback control of bursting synchronization in a scale-free network. *Neural Networks*, 23:114–124, 2010.
- [27] A. S. Reis, K.C. Iarosz, F. A. S. Ferrari, I. L. Caldas, A. M. Batista, and R. L. Viana. Bursting synchronisation in neuronal assemblies of scale-free networks. *Chaos, Solitons & Fractals*, page 110395, 2020.
- [28] C. Hammond, H. Bergman, and P. Brown. Pathological synchronization in Parkinson’s disease: networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences*, 30(7):357–364, 2007.
- [29] T. L. Prado, S. R. Lopes, C. A. S. Batista, J. Kurths, and R. L. Viana. Synchronization of bursting hodgkin-huxley-type neurons in clustered networks. *Phys. Rev. E*, 90:032818, 2014.
- [30] J. M. Scannell and M.P. Young. The connectional organization of neural systems in the cat cerebral cortex. *Curr. Biol*, 3(4):191–200, 1993.
- [31] J.W. Scannell, G.A.P.C. Burns, C.C. Hilgetag, M.A. O’Neil, and M.P. Young. The connectional organization of the cortico-thalamic system of the cat. *Cerebral Cortex*, 9(3):277–299, 1999.
- [32] J. G. White, E. Southgate, J. N. Thomson, and S. Brenner. The structure of the nervous system of the nematode *caenorhabditis elegans*. *Phil. Trans.*, 314(1165):1–340, 1986.
- [33] L. R. Varshney, B. L. Chen, E. Paniagua, D. H. Hall, and D. B. Chklovskii. Structural properties of the *caenorhabditis elegans* neuronal network. *PLoS Computational Biology*, 7(2), 2011.
- [34] C. A. S. Batista., E. L. Lameu, S.R. Lopes, T. Pereira, G. Zamora-López., and R. L. Viana. Phase synchronization of bursting neurons in clustered small-world networks. *Phys. Rev. E*, 86:016211, 2012.
- [35] F. A. S. Ferrari, R. L. Viana, A. S. Reis, K. C. Iarosz, I. L. Caldas, and A. M. Batista. A network of networks model to study phase synchronization using structural connection matrix of human brain. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 496:162–170, 2018.

- [36] V. M. Equiluz, D. R. Chialvo, G. A. Cecchi, M. Baliki, and V. A. Apkarian. Scale-free brain functional networks. *Phys. Rev. Lett.*, 94:018102, 2005.
- [37] O. Sporns, D. R. Chialvo, M. Kaiser, and C.C. Hilgetag. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(9):418–425, 2004.
- [38] S. Miocinovic, S. Somayajula, S. Chitnis, and J. L. Vitek. History, Applications, and Mechanisms of Deep Brain Stimulation. *JAMA Neurology*, 70(2):163–171, 2013.
- [39] S. Breit, J.B. Schulz, and A. L. Benabid. Deep brain stimulation. *The New England Journal of Medicine*, 318:275–288, 2004.
- [40] A. Beuter, F. Richer, C. Gross, and D. Guehl. Effect of deep brain stimulation on amplitude and frequency characteristics of rest tremor in Parkinson’s disease. *Thalamus & Related Systems*, 1(3):203–211, 2001.
- [41] C.-Y. Lo, P.-N. Wang, K.-H. Chou, J. Wang, Y. He, and C.-P. Lin. Diffusion tensor tractography reveals abnormal topological organization in structural cortical networks in alzheimer’s disease. *J. Neuroscience*, 30(50):16876–16885, 2010.
- [42] C. Kerepesi, B. Szalkai, B. Varga, and G. Vince. The braingraph.org database of high resolution structural connectomes and the brain graph tools. *Cogn Neurodyn*, 11:483–486, 2017.
- [43] C. Kerepesi, B. Szalkai, B. Varga, and G. Vince. How to direct the edges of the connectomes: Dynamics of the consensus connectomes and the development of the connections in the human brain. *PLOS ONE*, 11(6):1–8, 2016.
- [44] B. Szalkai, C. Kerepesi, B. Varga, and G. Vince. High-resolution directed human connectomes and the consensus connectome dynamics. *PLOS ONE*, 14(4):1–11, 2019.
- [45] P. Erdős and A. Rényi. On the evolution of random graphs. *Publications of the Mathematical Institute of the Hungarian Academy of Sciences*, 5:17–61, 1960.
- [46] D. J. Watts and S. H. Strogatz. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Nature*, 393:440, 1998.
- [47] A-L. Barabási and R. Albert. Emergence of Scaling in Random Networks. *Science*, 286:507–512, 1999.
- [48] Y. Kuramoto. *Chemical oscillations, waves, and turbulence*. Springer-Verlag, Berlin, 8th edition, 1984.

- [49] S. H. Strogatz. From Kuramoto to Crawford: exploring the onset of synchronization in populations of coupled oscillators. *Physica D*, 143(1):1–20, 2000.
- [50] J. A. Acebrón, L. L. Bonilla, C. J. P. Vicente, F. Ritort and R. Spigler. The Kuramoto model: A simple paradigm for synchronization phenomena. *Rev. Mod. Phys.*, 77(1):137–185, 2005.
- [51] S. Milgram. The small world problem. *Psychology Today*, 1:61–67, 1967.
- [52] S. H. Strogatz. Exploring complex networks. *Nature*, 410:268, 2001.
- [53] A-L. Barabási. *Network Science*. Cambridge University press, United Kingdom, 2nd edition, 2017.
- [54] S. N. Dorogovtsev and J. F. F. Mendes. *Evolution of Network: From Biological Nets to the Internet and WWW*. Oxford University Press, New York, 1st edition, 2003.
- [55] S. Boccaletti, V. Latora, Y. Moreno, M. Chavez, and D-U. Hwang. Complex Networks: Structure and dynamics. *Physics Reports*, 424(4):175–308, 2006.
- [56] M. E. J. Newman. The Structure and Function of Complex Networks. *Society for Industrial and Applied Mathematics - SIAM Review*, 45(2):167–256, 2003.
- [57] J. G. White, E. Southgate, J. N. Thomson, and T. S. Brenner. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Philosophical Transaction B*, 314:1–340, 1986.
- [58] E. Estrada. *The Structure of Complex Networks: Theory and Applications*. Oxford University Press, United Kingdom, 1st edition, 2012.
- [59] D. B. West. *Introduction to graph theory*. Pearson, 2nd edition, 2001.
- [60] E. Ott. *Chaos in Dynamical Systems*. Cambridge University Press, Cambridge, 2nd edition, 1994.
- [61] T. D. Sauer e J. A. York K. T. Alligood. *Chaos: an introduction to dynamics systems*. Springer, New York, 1st edition, 1996.
- [62] J. H. Poincaré. *Les méthodes nouvelles de la mécanique céleste*. Gauthier Villars et Fils, Paris, 1st edition, 1892.
- [63] C. L. Siegel and J. K. Moser. *Lectures on celestial mechanics*. Springer, New York, 2012.
- [64] H. G. Schuster. *Deterministic Chaos*. Wiley-VCH, New York, 4th edition, 2005.
- [65] R. C. Hilborn. *Chaos and nonlinear dynamics: an introduction for scientists and engineers*. Oxford University Press, USA, 2nd edition, 2001.

- [66] M. Mugnaine, A. S. Reis, F. S. Borges, R. R. Borges F. A. S. Ferrari, K. C. Iarosz, I. L. Caldas E. Lameu, R. L. Viana, J. D. Szezech, J. Kurths, and A. M. Batista. Delayed feedback control of phase synchronisation in a neuronal network model. *The European Physical Journal Special Topics*, 227(10):1151–1160, 2018.
- [67] S. Strogatz. *Sync*. Theia, New York, 1st edition, 2003.
- [68] J.P. Ramirez, L. A. Olvera, H. Nijmeijer, and J. Alvarez. The sympathy of two pendulum clocks: beyond Huygens’ observations. *Scientific Reports*, 6:23580, 2016.
- [69] M. Rosenblum and A. Pikovsky. Synchronization: From Pendulum Clocks to Chaotic Lasers and Chemical Oscillations. *Contemporary Physics*, 44(5):401–416, 2003.
- [70] M. G. Rosenblum A. Pikovsky and J. Kurths. *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences*. Cambridge University Press, 1st edition, 2001.
- [71] L. Glass. Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature*, 410:277, 2001.
- [72] A. T. Winfree. *The Geometry of Biological Time*. Springer, New York, 2nd edition, 2001.
- [73] C. Schäfer, M. G. Rosenblum, H.-H. Abel, and J. Kurths. Synchronization in the human cardiorespiratory system. *Phys. Rev. E*, 60(1):857–870, 1999.
- [74] A. T. Winfree. Biological Rhythms and the Behavior of Populations of Coupled Oscillators. *J. Theoret. Biol.*, 16(1):15–42, 1967.
- [75] A. Arenas, A. Díaz-Guilera, J. Kurths, Y. Moreno, and C. Zhou. Synchronization in complex networks. *Physics Reports*, 469(3):93–153, 2008.
- [76] S.-J. Wang, C.-C. Hilgetag, and C. S. Zhou. Sustained activity in hierarchical modular neural networks: self-organized criticality and oscillations. *Front. Comput. Neurosci*, 5(30), 2011.
- [77] O. Sporns, G. Tononi, and R. Kötter. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLOS Computational Biology*, 1(4):0245–0251, 2005.
- [78] P. Hagmann. *From diffusion MRI to brain connectomics*. PhD thesis, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, 2005.
- [79] J.W. Scannell, C. Blakemore, and M.P. Young. Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. *J. Neurosci*, 15(2):1463–1483, 1995.
- [80] K. Pyragas. Delayed feedback control of chaos. *Phil. Trans. R. Soc. A*, 364(1846):2309–2334, 2006.

- [81] P. Hövel. *Control of Complex Nonlinear Systems with Delay*. Springer Berlin Heidelberg, 1st edition, 2010.
- [82] M. G. Rosenblum and A. Pikovsky. Delayed feedback control of collective synchrony: An approach to suppression of pathological brain rhythms. *Phys. Rev. E*, 70:041904, 2004.
- [83] M. G. Rosenblum and A. Pikovsky. Controlling synchronization in an ensemble of globally coupled oscillators. *Phys. Rev. Lett.*, 92(11):102–114, 2004.
- [84] T-W. Lee. *Dialectic Neuroscience: Network Balance and Its Relevance To Affective Disorders*. Pronoun, New York, 1st edition, 2017.